

ANNEE 1969

THESE

N<sup>o</sup>

175

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Gérard, Pascal MONIOT

Né le 10 Mai 1939 à PARIS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . .

CONSIDERATIONS CLINIQUES ET ETIOLOGIQUES

SUR LA NECROSE PAPILLAIRE RENALE.

(A propos d'un cas de nécrose papillaire rénale en apparence primitive).

Président : Mr. H. PEQUIGNOT, Professeur.



ANNEE 1969

# THESE

N<sup>o</sup>

POUR LE

# DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

**Gérard, Pascal MONIOT**

Né le 10 Mai 1939 à PARIS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

*PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . .*

**CONSIDERATIONS CLINIQUES ET ETIOLOGIQUES**

**SUR LA NECROSE PAPILLAIRE RENALE.**

(A propos d'un cas de nécrose papillaire rénale en apparence primitive).

Président : Mr. H. PEQUIGNOT, Professeur.



## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M<sup>lle</sup> J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1<sup>er</sup> ASSESSEUR. . . . . } Daniel BARGETON

2<sup>e</sup> ASSESSEUR. . . . . } Jean GOSSET

## I. — PROFESSEURS

1<sup>o</sup> CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

## a) Professeurs titulaires :

MM.

|                                                                   |                         |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Anatomie . . . . .                                                | DELMAS (A.)             |
| — . . . . .                                                       | HUARD (P.)              |
| Anatomie et cytologie pathologiques . . . . .                     | DELARUE (J.)            |
| Anesthésiologie . . . . .                                         | VOURC'H (G.)            |
| Bactériologie et virologie . . . . .                              | TOURNIER (P.)           |
| Biochimie médicale . . . . .                                      | JAYLE (M.-F.)           |
| — . . . . .                                                       | POLONOVSKI (J.)         |
| — . . . . .                                                       | DESGREZ (P.)            |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports . . . . . | MALMEJAC (J.)           |
| Biologie médicale . . . . .                                       | FAUVERT (R.)            |
| Biophysique médicale . . . . .                                    | BUGNARD (L.)            |
| — . . . . .                                                       | DOGNON (A.)             |
| — . . . . .                                                       | DJOURNO (A.)            |
| Cancérologie expérimentale . . . . .                              | MATHÉ (G.)              |
| Chimie pathologique . . . . .                                     | SCHAPIRA (G.)           |
| Génétique fondamentale . . . . .                                  | LEJEUNE (J.)            |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie . . . . .              | COURY (Ch.)             |
| Histologie et Embryologie . . . . .                               | TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) |
| — . . . . .                                                       | GOJJARD (R.)            |
| Hygiène et médecine préventive . . . . .                          | BOYER (J.)              |
| Médecine du Travail . . . . .                                     | DESOILLE (H.)           |
| Médecine légale, Droit médical et déontologie . . . . .           | DEROBERT (L.)           |
| Microbiologie (Bactériologie et virologie) . . . . .              | FASQUELLE (R.)          |
| Parasitologie . . . . .                                           | N...                    |
| Pathologie chirurgicale . . . . .                                 | LAURENCE (G.)           |
| — . . . . .                                                       | KUSS (R.)               |
| — . . . . .                                                       | VERNE (J.-M.)           |
| Pathologie exotique . . . . .                                     | BRUMPT (L.-C.)          |
| Pathologie expérimentale et comparée . . . . .                    | MERKLEN (F.-P.)         |
| Pathologie médicale . . . . .                                     | LAROCHE (Cl.)           |
| — . . . . .                                                       | BRICAIRE (H.)           |
| — . . . . .                                                       | PÉQUIGNOT (H.)          |
| Pathologie respiratoire . . . . .                                 | TURIAF (J.)             |
| Pathologie et thérapeutique générales . . . . .                   | MAURICE (P.)            |
| Pharmacologie . . . . .                                           | BOISSIER (J.-R.)        |
| — . . . . .                                                       | LECHAT (P.)             |
| Physiologie . . . . .                                             | BARGETON (D.)           |
| — . . . . .                                                       | PARROT (J.)             |
| Physiologie et pathologie obstétricales . . . . .                 | LEPAGE (F.)             |
| Radiologie médicale . . . . .                                     | DESGREZ (H.)            |

|                                                             |              |
|-------------------------------------------------------------|--------------|
| Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale . . . . . | MM.<br>N...  |
| Thérapeutique . . . . .                                     | LAMOTTE (M.) |
| Thérapeutique appliquée . . . . .                           | N...         |

b) Professeurs à titre personnel :

|                                    |                                      |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| Anatomie . . . . .                 | CABROL (Ch.)                         |
| Anatomie anthropologique . . . . . | OLIVIER (G.)                         |
| Anatomie pathologique . . . . .    | NEZELOF (Ch.)                        |
| Bactériologie . . . . .            | BARBIER (P.)                         |
| Biochimie médicale . . . . .       | DREYFUS (J.-Cl.)                     |
| Biologie médicale . . . . .        | BOURLIÈRE (F.)                       |
| Parasitologie . . . . .            | LARIVIÈRE (M.)                       |
| Pathologie expérimentale . . . . . | LOEPER (J.)                          |
| Physiologie . . . . .              | { DEJOURS (P.)<br>SCHERRER (J.)      |
|                                    | { KELLERSHOHN (L.)<br>GOUGEROT (L.)  |
| Physique médicale . . . . .        | { ROUCAYROL (J.-Cl.)<br>TUBIANA (M.) |
| Radiologie médicale . . . . .      | FISCHGOLD (H.)                       |

2<sup>o</sup> CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

|                                                                             |                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                             | MM.                                                                                                                                                                                                |
| Clinique carcinologique . . . . .                                           | DENOIX P.                                                                                                                                                                                          |
| Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) . . . . .                     | REDON (H.)                                                                                                                                                                                         |
| Clinique cardiologique (Broussais) . . . . .                                | SOULIÉ (P.)                                                                                                                                                                                        |
| — — (Boucicaut) . . . . .                                                   | LENÈGRE (J.)                                                                                                                                                                                       |
|                                                                             | LORTAT-JACOB (J.-L.)                                                                                                                                                                               |
|                                                                             | BAUMANN (J.)                                                                                                                                                                                       |
| Cliniques chirurgicales . . . . .                                           | { Beaujon . . . . . LEGER (L.)<br>Cochin . . . . . PATEL (J.)<br>Hôtel-Dieu . . . . . GOSSET (J.)<br>Saint-Antoine . . . . . SICARD (A.)<br>Salpêtrière . . . . . OLIVIER (Cl.)<br>Tenon . . . . . |
| Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) . . . . .    | MERLE d'AUBIGNÉ (R.)                                                                                                                                                                               |
| — — — (Foch) . . . . .                                                      | PADOVANI (P.)                                                                                                                                                                                      |
| — — — (Beaujon) . . . . .                                                   | CAUCHOIX (J.)                                                                                                                                                                                      |
| Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) . . . . . | FÈVRE (M.)                                                                                                                                                                                         |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) . . . . .               | DUBOST (Ch.)                                                                                                                                                                                       |
| Clinique de chirurgie thoracique (Laennec) . . . . .                        | MATHEY (J.)                                                                                                                                                                                        |
| Clinique dermatologique (Saint-Louis) . . . . .                             | DUPERRAT (F.)                                                                                                                                                                                      |
| Clinique endocrinologique (Pitié) . . . . .                                 | DECOURT (J.)                                                                                                                                                                                       |
| Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) . . . . .                  | LAMY (M.)                                                                                                                                                                                          |
| Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca) . . . . .                    | HUGUIER (J.)                                                                                                                                                                                       |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) . . . . .     | DEGOS (R.)                                                                                                                                                                                         |
| Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) . . . . .               | TURPIN (R.)                                                                                                                                                                                        |
| Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) . . . . .               | MOLLARET (P.)                                                                                                                                                                                      |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) . . . . .    | DELAY (J.)                                                                                                                                                                                         |
| Clinique des maladies du sang (Broussais) . . . . .                         | BERNARD (J.)                                                                                                                                                                                       |
| Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) . . . . .            | CASTAIGNE (P.)                                                                                                                                                                                     |
|                                                                             | Bicêtre . . . . . DEPARIS (M.)                                                                                                                                                                     |
|                                                                             | Broussais . . . . . MILLIEZ (P.)                                                                                                                                                                   |
|                                                                             | Cochin . . . . . N...                                                                                                                                                                              |
| Cliniques médicales . . . . .                                               | { Hôtel-Dieu . . . . . BARIÉTY (M.)<br>Pitié . . . . . DREYFUS (G.)<br>Saint-Antoine . . . . . CONTE (M.)<br>Saint-Antoine . . . . . KOURILSKY (R.)<br>Saint-Antoine . . . . . BOUDIN (G.)         |

|                                                                                    |                 |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|
| Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)                                  | MM.             | DEBRAY (Ch.)         |
| Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)                 |                 | MARIE (J.)           |
| Clinique médicale propédeutique (Broussais)                                        |                 | JUSTIN-BESANÇON (L.) |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu) |                 | DEROT (M.)           |
| Clinique néphrologique (Necker)                                                    |                 | HAMBURGER (J.)       |
| Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)                                                |                 | DAVID (M.)           |
| Clinique neurologique (Salpêtrière)                                                |                 | GARCIN (R.)          |
| Cliniques obstétricales                                                            | { Baudelocque   | LACOMME (M.)         |
|                                                                                    | { Saint-Antoine | MERGER (R.)          |
| Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)                                |                 | VARANGOT (J.)        |
| Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)                                              |                 | OFFRET (G.)          |
| — — (Cochin)                                                                       |                 | BREGEAT (P.)         |
| Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)                                   |                 | AUBRY (M.)           |
| Clinique de pédiatrie (Trousseau)                                                  |                 | MOZZICONACCI (P.)    |
| Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)                   |                 | THIEFFRY (S.)        |
| Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)                                          |                 | BROUET (G.)          |
| Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)                              |                 | MICHAUX (L.)         |
| Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)                              |                 | COSTE (F.)           |
| Clinique de rhumatologie (Lariboisière)                                            |                 | SÈZE (S. de)         |
| Clinique stomatologique (Salpêtrière)                                              |                 | DECHAUME (M.)        |
| Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)                                    |                 | ROUX (M.)            |
| Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)                                    |                 | LEMAIRE (A.)         |
| Clinique toxicologique (F. Vidal)                                                  |                 | GAULTIER (M.)        |
| Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)                             |                 | JUDET (R.)           |
| Clinique urologique (Cochin)                                                       |                 | ABOULKER (P.)        |
| — — (Necker)                                                                       |                 | COUVELAIRE (R.)      |
| Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)                             |                 | LAPLANE (R.)         |
| Sémiologie médicale (A. Chantin)                                                   |                 | DOMART (A.)          |
| — — (Lariboisière)                                                                 |                 | BOUVRAIN (Y.)        |
| — — (Pitié)                                                                        |                 | RAMBERT (P.)         |
| — — (Rothschild)                                                                   |                 | WOLFROMM (R.)        |
| Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)                                   |                 | POILLEUX (F.)        |

#### b) Professeurs à titre personnel :

|                            |                    |
|----------------------------|--------------------|
| Hématologie                | { ANDRÉ (R.)       |
|                            | { BOUSSER (J.)     |
| Hydrologie et climatologie | GIBERTON (A.)      |
| Maladies infectieuses      | BASTIN (R.)        |
|                            | AZERAD (E.)        |
|                            | BOUR (H.)          |
|                            | CAROLI (J.)        |
|                            | DREYFUS (B.)       |
|                            | GROSSIORD (A.)     |
| Médecine                   | LAMBLING (A.)      |
|                            | LAUNAY (Cl.)       |
|                            | PAYET (M.)         |
|                            | PERRAULT (M.)      |
|                            | SIGUIER (F.)       |
|                            | WORMS (R.)         |
| Néphrologie                | RICHET (G.)        |
| Neuro-chirurgie            | LE BEAU (J.)       |
| Neurologie                 | LHERMITTE F.       |
| Neuro-psychiatrie          | PICHOT (P.)        |
| Oto-Rhino-Laryngologie     | MADURO (R.)        |
|                            | { POLONOVSKI (Cl.) |
| Pédiatrie                  | { ROYER (P.)       |
|                            | { KREIS (B.)       |
| Pneumo-Phtisiologie        | { MEYER (A.)       |
| Rhumatologie               | { DELBARRE (F.)    |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

|                             | MM                   |                             | MM.                         |
|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Anatomie pathologique . . . | BOUYBOU (Ch.)        | Maladies infectieuses . . . | DUPONT (V.)                 |
| Bactériologie . . . . .     | CHRISTOL (D.)        | Neuro-psychiatrie . . . .   | TARDIEU (G.)                |
| Biochimie médicale . . . .  | { CARTIER (P.)       | Pédiatrie . . . . .         | ROSSIER (A.)                |
|                             | { GONNARD (P.)       |                             |                             |
|                             | { NORDMANN (J.)      | Physique médicale . . . .   | { COURSAGET (J.)            |
| Biologie médicale . . . . . | HARTMANN (L.)        |                             | { GREMY (F.)                |
| Chirurgie . . . . .         | CERBONNET (G.)       | Physiologie . . . . .       | GIRARD (Fr.)                |
| Hématologie . . . . .       | BILSKI-PASQUIER (G.) | Stomatologie . . . . .      | CHAPUT (M <sup>me</sup> A.) |

## III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

|                                   |                          |
|-----------------------------------|--------------------------|
| Bactériologie . . . . .           | HAUDUROY (P.) Pr. s. ch. |
| Pathologie chirurgicale . . . . . | RUDLER (J.) Pr. s. ch.   |

## IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

|                                               |               |
|-----------------------------------------------|---------------|
| Hormonologie . . . . .                        | MORICARD (R.) |
| Statistique médicale et épidémiologique . . . | SCHWARTZ (D.) |

|                                                              |                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Secrétaire général de la Faculté . . . . .                   | M. LENA (J.)                                                                              |
| Conseiller administratif . . . . .                           | Mlle CHAINTREUIL (G.)                                                                     |
| Conservateur en Chef de la Bibliothèque . .                  | M. le Docteur HAHN (A.)                                                                   |
| Conservateur du Musée d'Histoire de la<br>Médecine . . . . . |                                                                                           |
| Conservateurs . . . . .                                      | { Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),<br>LE NOIR (G.)                                      |
| Bibliothécaires . . . . .                                    | { Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),<br>Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.) |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A ma Mère, A mon Père

qui par leur présence affectueuse et leurs sacrifices m'ont permis d'atteindre ce but tant désiré.

Que ce modeste travail soit le témoignage de ma respectueuse tendresse et de ma profonde gratitude pour l'exemple de courage et d'honnêteté qu'ils m'ont toujours donné.

A mon Frère

qui a été mon meilleur compagnon d'études.

A ma Famille

A mes Amis

A Madame le Docteur M. LAMY

qui nous a toujours donné l'exemple du dévouement dans l'exercice de la Médecine.

Qu'elle soit ici remercié de l'amitié qu'elle a toujours témoigné à notre famille.



A Monsieur le Professeur H. PEQUIGNOT

Médecin des Hôpitaux

Professeur de Clinique Médicale à la  
Faculté de Médecine de Paris

qui nous a fait l'honneur d'accepter la  
présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expres-  
sion de nos remerciements et de notre  
respect.

A Monsieur le Docteur M. PESTEL

Médecin des Hôpitaux

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Qu'il veuille bien accepter l'expression  
de notre profonde gratitude pour la bien-  
veillance qu'il nous a toujours témoignée.

A Monsieur le Docteur A. MOREL-MAROGER

Chef de Service à l'Hôpital de Corbeil

et

A Madame le Docteur L. MOREL-MAROGER

Attachée de Recherches à l'INSERM.

qui nous ont apporté le précieux concours  
de leur expérience.

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre  
reconnaissance.



A nos Maîtres d'Externat :

Monsieur le Docteur Cl. DUFOURMENTEL

Monsieur le Docteur E. BOLTANSKI

Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE

Monsieur le Professeur M. LAMY

Monsieur le Professeur A. DOMART

Monsieur le Docteur M. PESTEL

Monsieur le Professeur Agrégé M. ROBEY

Monsieur le Docteur A. NETTER

Monsieur le Professeur Agrégé R. MUSSET

en témoignage de notre respectueuse  
gratitude pour l'enseignement qu'ils  
nous ont donné.



## INTRODUCTION

Les papilles rénales constituent les portions les plus profondes des pyramides de Malpighi. Elles baignent dans les espaces urinaires par leur côté caliciel et l'urographie intra-veineuse ou l'urétéropyélographie rétrograde permettent d'en obtenir des images radiographiques assez finement analysables. Mais si le contour caliciel des papilles est net, il n'en va pas de même de leur limite périphérique. En effet, il n'existe pas de frontière naturelle entre la papille et la portion périphérique de la pyramide et l'on représente de façon arbitraire la limite périphérique de la papille par un plan passant par le fornix.

Cette incertitude topographique rend assez artificielle la dissociation d'une pathologie papillaire de la pathologie de l'ensemble de la médullaire.

Un exemple des difficultés rencontrées dans l'établissement d'une terminologie précise des affections touchant la seule papille nous est donné par la NECROSE PAPILLAIRE RENALE. Ce processus pathologique, appelé encore récemment "Nécrose médullaire rénale", constitue une entité plus anatomique que clinique dont la dénomination porte en elle-même ses imprécisions.

La nécrose papillaire rénale, souvent bilatérale, touche fréquemment plusieurs papilles dans le même rein. Dans certains cas cette atteinte peut être aiguë et simultanée ; ailleurs le processus évolue sur un mode chronique, altérant les papilles les unes après les autres pendant plusieurs années. La nécrose intéresse des zones plus ou moins étendues de la papille,



mais elle ne gagne jamais les colonnes de Bertin ou la limite des artères arciformes vers le cortex. Le tissu nécrosé se sépare généralement du parenchyme sain et selon les cas, tantôt demeure in situ dans la néo-cavité en se calcifiant fréquemment, tantôt se résorbe ou s'élimine dans les urines.

La découverte d'un cas de nécrose papillaire chez un malade du Service de Médecine de l'Hôpital de Vaugirard, les discussions qui ont porté sur l'interprétation des images urographiques et sur l'étiologie de cette lésion nous ont incité à rapporter dans cette étude l'observation de ce cas et à rechercher, dans les publications récentes, les données nouvelles concernant cette affection relativement rare. Les nombreux travaux actuels, portant notamment sur la néphropathie par abus d'analgésiques, maladie de connaissance récente et particulière par la fréquence avec laquelle s'y observent des lésions de nécrose papillaire, ont apporté d'importantes précisions sur certains points encore obscurs de cette curieuse affection.

C'est ainsi que certaines conditions pathologiques, telles l'obstruction ou l'infection des voies urinaires, sont actuellement remises en cause, par certains auteurs, comme facteurs étiologiques possibles de nécrose papillaire.

La nécrose papillaire survenant au cours du diabète, avec la fréquence que l'on sait, ne serait pas une complication de celui-ci, ainsi que semble le montrer certaines observations, mais une manifestation de la maladie diabétique au même titre que la perturbation du métabolisme des hydrates de carbone.

Au cours de l'intoxication chronique par les analgésiques, la nécrose papillaire pourrait être la lésion primitive, conduisant au tableau histologique de ce que l'on appelle "Néphrite interstitielle chronique".

En ce qui concerne la pathogénie de la nécrose papillaire les avis sont encore très partagés et, si la théorie de la nécrose ischémique demeure encore la plus vraisemblable, il faut remarquer que les différents facteurs étiologiques de cette affection impriment une marque particulière sur la façon dont se produit le blocage vasculaire : le système multiplicateur à contre-



courant semble jouer un rôle essentiel dans ce processus, notamment lorsqu'il s'agit d'une intoxication chronique par les analgésiques.

Ces diverses considérations expliquent le côté un peu artificiel du plan que nous avons dû adopter.

Après un bref rappel historique, nous traiterons, dans un premier temps, de la nécrose papillaire telle qu'elle est habituellement décrite avec les chapitres suivants : Anatomie pathologique, Pathogénie, Etiologie, Description clinique et radiologique, Diagnostif différentiel.

Dans un second temps, il nous a semblé logique d'étudier les rapports de la nécrose papillaire, notamment sous l'angle pathogénique, avec ses trois facteurs étiologiques les plus certains : abus d'analgésiques, diabète et drépanocytose.

Nous avons également consacré quelques pages au diagnostic de l'intoxication chronique par les analgésiques car, des données récentes peuvent permettre d'en faire plus précocement le diagnostic et mener ainsi plus rapidement à l'arrêt de l'intoxication.



## OBSERVATION

Monsieur NA... LAR... Dahmane, monteur de 39 ans, d'origine nord-africaine, est admis dans le Service du Docteur PESTEL, à l'Hôpital de Vaugirard pour des lombalgies bilatérales et une polyuro-polydipsie.

- L'anamnèse révèle que, depuis huit jours, le malade se plaint de douleurs lombaires apparues de façon relativement brutale, sans relation avec un effort violent ou un faux mouvement. Sourdes, non paroxystiques, elles siègent au niveau des 2 fosses lombaires et irradient à droite vers la fesse et la région inguinale. Elles s'accompagnent de mictions fréquentes avec polyurie et polydipsie.

Le malade ne présente aucun autre symptôme fonctionnel ; en particulier il n'y a pas d'hématurie macroscopique, de dysurie ou de troubles digestifs. On ne relève aucun antécédent médical ou chirurgical ; le patient ne mentionne que l'existence, depuis 2 ans, de vagues lombalgies n'entraînant aucune impotence fonctionnelle. Les seuls examens médicaux pratiqués depuis son arrivée en France, 20 ans auparavant, sont les radiographies pulmonaires systématiques de la Médecine du Travail.

- L'examen clinique confirme l'existence de mictions fréquentes avec polyurie à 2 litres - 2,5 litres et découvre une discrète glycosurie sans cétonurie ni albuminurie chez un sujet apyrétique.



Les fosses lombaires, sensibles spontanément, sont indolores à la palpation mais la flexion de la cuisse sur le bassin exacerbe la lombalgie et entraîne des irradiations douloureuses dans la seule fesse droite.

Les bourses et la prostate sont normales ; il n'y a pas d'écoulement urétral.

Les appareils cardio-vasculaire et pulmonaire sont normaux .

L'abdomen, souple et indolore, ne montre aucun signe pathologique et notamment pas de splénomégalie.

L'examen neurologique ne révèle qu'une diminution du sens vibratoire aux membres inférieurs.

- Les examens paracliniques apportent des renseignements d'inégal intérêt.

. La radiographie sans préparation de l'abdomen décèle la présence d'une opacité unique, arrondie, irrégulière, homogène, de la taille d'une noisette, se projetant de face au niveau de l'ombre rénale gauche à hauteur du calice inférieur et située nettement en avant du rachis sur le profil.

. La radiographie du rachis dorso-lombaire et lombo-sacré ne met en évidence qu'une sacralisation de L<sub>5</sub>.

. La radiographie pulmonaire est normale et la cuti-réaction à la tuberculine positive.

. Sont également normaux les examens biologiques suivants : hémogramme, sédiométrie, azotémie, bilan hépatique complet (bilirubinémie, cholestérolémie, protidémie et tests de floculation), réaction de Bordet-Wasserman et culot urinaire, lequel montre cependant la présence de nombreux cristaux d'oxalate de chaux.

. La glycémie à jeun varie de 0,85 g/l à 1,30 g/l.

. La polyuro-polydipsie et la présence de sucre dans les urines conduisent à pratiquer une hyperglycémie provoquée par voie orale qui donne les résultats suivants :

- glycémie de base à 1,05 g/l.
- flèche à 2 g/l une heure après l'ingestion.
- retour à la glycémie de base (1 g/l) en 2 heures 30.
- discrète hypoglycémie à 0,80 g/l en 3 heures.



Cette épreuve témoigne de l'existence d'un trouble certain de la glyco-régulation.

- Une urographie intra-veineuse est pratiquée afin de préciser le siège exact et la nature de l'opacité découverte sur les clichés sans préparation et l'on a la surprise de découvrir une image très particulière (fig. 1). En effet le système caliciel inférieur du rein gauche est dilaté et les calices de second ordre sont occupés par un matériel radio-transparent mou-  
lant les cavités, formant une image en anneau ; l'opacité qui avait motivé l'examen se projette sur le collet du calice inférieur qui paraît rétréci. D'autre part la sécrétion rénale est bilatérale et symétrique. La taille, la morphologie et la topographie des reins sont normales ; on ne relève aucune anomalie des autres calices et du bassinet du rein gauche ni de l'ensemble du système pyélo-caliciel du rein droit. Enfin le bas-appareil est indemne de toute lésion.

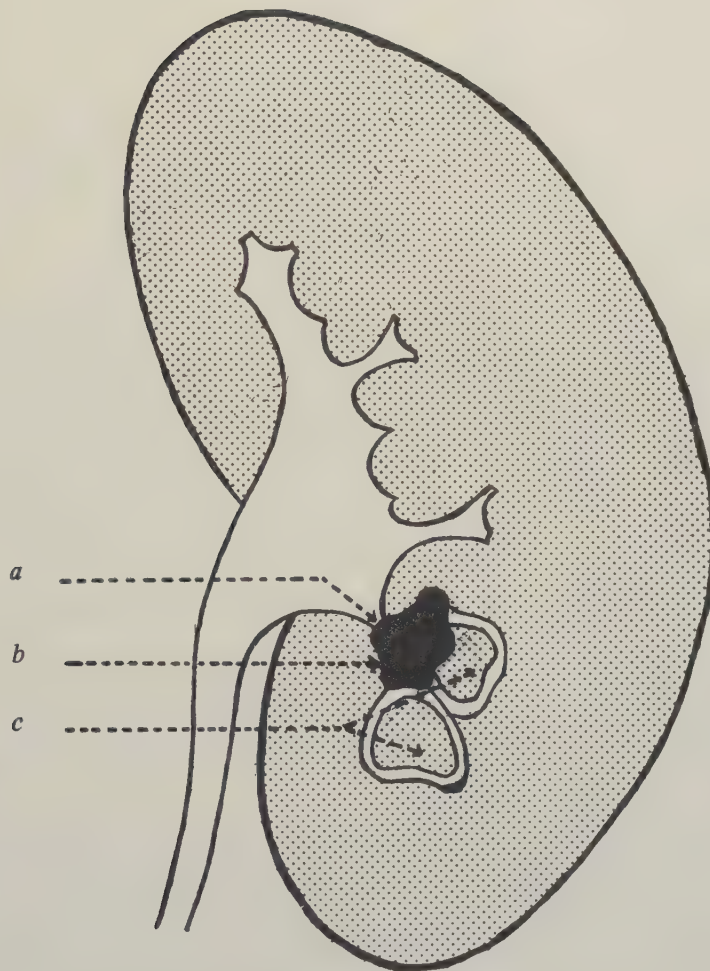
Ces données ont été confirmées par une seconde urographie pratiquée 6 semaines plus tard.

- Le retentissement sur le rein de cette lésion singulière est étudié sur le double plan fonctionnel et infectieux.

Aucun retentissement fonctionnel n'est observé ainsi qu'en témoignent en particulier les résultats normaux de l'azotémie et de la cléarance de l'urée. Par ailleurs le ionogramme sanguin et urinaire, la calcémie, la calciurie et le fond d'oeil sont également normaux.

De même aucun épisode infectieux urinaire n'est constaté pendant toute l'hospitalisation : le malade reste apyrétique, les culots urinaires normaux et les urines stériles.





- a - Collet rétréci du calice inférieur.*
- b - Nécrose papillaire calcifiée.*
- c - Calices de second ordre dilatés avec séquestration de papilles nécrosées (images en anneau).*

**Fig. I - U.I.V. du rein gauche (10 minutes après injection du produit de contraste).**



## DISCUSSION

### - Comment peut-on interpréter les images urographiques ?

. On peut tout d'abord évoquer une TUBERCULOSE RENALE en raison du rétrécissement du collet du calice inférieur du rein gauche et de la dilatation du système caliciel d'amont. Mais on n'observe ni cavernes, ni images de destruction de type tuberculeux ; d'autre part le malade n'a aucun antécédent tuberculeux, l'examen clinique du système uro-génital est normal et la recherche répétée de bacilles de Koch dans les urines est restée négative.

. L'opacité découverte sur le cliché sans préparation peut faire penser à une LITHIASSE ; mais l'image opaque ne siège pas dans une cavité excrétrice ; elle la remplace complètement et de plus elle ne la moule pas. Quant aux deux images de tonalité observées dans les calices de second ordre, elles sont complètement entourées par le liquide de contraste, elles sont indépendantes l'une de l'autre et moulent les calices.

. En fait cet aspect urographique est tout à fait caractéristique de ce qui a été observé au cours des NECROSES PAPILLAIRES du rein et ces deux types d'images correspondent à deux stades différents de cette curieuse affection. Le caractère suffisamment explicite des images urographiques a permis d'éviter le recours aux méthodes d'opacification rétrograde.

Il faut signaler qu'il n'a pas été possible de confirmer le diagnostic radiologique par un examen histologique, le malade n'ayant éliminé aucun fragment papillaire dans ses urines.



- Le diagnostic de NECROSE PAPILLAIRE peut-il expliquer la totalité de la symptomatologie présentée par le patient ?

. La présence de lombalgies bilatérales avec des irradiations plus importantes à droite, alors que la nécrose papillaire est unilatérale et siège à gauche, apparaît comme une discordance clinique qui peut trouver son explication dans la sacralisation de L5 susceptible d'entraîner ces douleurs. Mais il est également possible d'imaginer que le processus pathologique, aboutissant à la constitution d'une nécrose papillaire, ait entraîné des douleurs à droite avant que cette nécrose ait pu donner lieu à une traduction urographique. Nous rappellerons à ce propos l'aspect des images urographiques observées qui témoignent d'une évolution en deux temps chez un sujet ne se plaignant que de vagues lombalgies depuis 2 ans.

D'autre part la polyuro-polydipsie qui a persisté pendant toute la durée de l'hospitalisation a fait rechercher successivement :

. un DIABETE ; mais les troubles de la glycorégulation qui ont été observés (élévation inconstante de la glycémie, présence irrégulière de sucre dans les urines) ne peuvent en rien expliquer une diurèse à 2,5 litres.

. un DIABETE INSIPIDE ; cette hypothèse a été éliminée en raison du caractère modeste de la polyurie et de l'absence de réponse à l'injection de post-hypophyse.

. une POTOMANIE ; mais l'épreuve de restriction hydrique n'a pas fait baisser la diurèse.

En définitive il semble bien que ce syndrome polyuro-polydipsie corresponde à un véritable trouble de la fonction rénale, malgré le caractère normal des examens paracliniques cités antérieurement.

- En fait la discussion la plus ardue a porté sur l'étiologie de cette NECROSE PAPILLAIRE.

. L'INTOXICATION A LA PHENACETINE est la première étiologie à laquelle on a pensé chez ce sujet jeune, lombalgique depuis 2 ans. Malheu-



reusement nous n'avons pu nous fonder que sur les données de l'interrogatoire; or celui-ci a toujours été l'occasion de dénégations systématiques et répétées sur la prise d'un quelconque médicament.

. Une INFECTION URINAIRE a également été recherchée : les examens pratiqués dans le Service n'ont pas permis de la mettre en évidence et par ailleurs nous n'avons pas retrouvé, dans les antécédents, d'épisodes fébriles inexpliqués, de troubles mictionnels ni de traitement par les antibiotiques.

. On pouvait aussi suspecter la présence d'une LITHIASSE RENALE. Mais aucun calcul n'a pu être mis en évidence dans l'arbre pyélo-caliciel et il n'y avait aucun antécédent de coliques néphrétiques. D'autre part la nécrose papillaire, survenant au cours d'une lithiasse rénale, se présente dans un contexte très différent ; en effet la presque totalité des papilles est alors atteinte, le tableau est comparable au début à celui d'une pyélonéphrite aiguë et l'évolution est le plus souvent sévère.

. Les origines nord-africaines du sujet ont incité à rechercher une DREPANOCYTOSE ; elle a pu être éliminée sur les données de l'hémogramme (5.230.000 hématies par  $\text{mm}^3$  avec 3,8 % de réticulocytes) et sur la négativité du test de falciformation. Par ailleurs la fraction  $A_2$  de l'hémoglobine était normale et le dosage de la fraction alcalino-résistante était inférieur à 1 %.

. On sait d'autre part que le DIABETE est la plus fréquente des conditions étiologiques prédisposant aux nécroses papillaires. Cette affection avait d'autant plus de raison d'être recherchée chez notre malade que l'on avait constaté chez lui une polyuro-polydipsie, une présence irrégulière de sucre dans les urines, une élévation inconstante de la glycémie. Or l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée par voie orale n'a pas révélé l'existence d'un diabète confirmé mais seulement celle d'un trouble certain de la glyco-régulation.

Il n'est d'ailleurs pas exclu que cette perturbation de la glyco-régulation, bien que de caractère discret et d'apparition sans doute récente, soit, en fait, à l'origine de certaines manifestations cliniques observées chez notre patient : discrète hypotension orthostatique, diminution du sens vibratoire



aux membres inférieurs, manifestations que l'on rencontre habituellement dans une neuropathie diabétique a minima.

Nous rappellerons à ce sujet que plusieurs publications récentes ont mentionné la découverte, chez des sujets atteints de diabète discret, de manifestations pathologiques sévères, jusqu'alors considérées comme des complications dégénératives du diabète confirmé ; des constatations identiques ont été faites chez des malades dont le diabète se révélait longtemps après le début de semblables manifestations (17-48).

Dans le cas que nous rapportons, seule la surveillance à long terme du malade pourrait permettre de conclure de façon définitive.

. Enfin, dans le cadre des néphropathies interstitielles métaboliques, on a cité quelques cas de nécrose papillaire chez des goutteux : cette hypothèse n'a pas été retenue, aucun antécédent ne la justifiant et l'uricémie étant par ailleurs normale.

- Le malade a quitté le Service sans qu'un diagnostic étiologique précis ait pu être porté sur l'origine de cette nécrose papillaire ; il présentait les mêmes symptômes qui avaient motivé son admission.



## HISTORIQUE

La nécrose papillaire rénale est connue depuis longtemps des anatomo-pathologistes puisqu'elle fut décrite pour la première fois en 1877 par Von FRIEDREICH (22) chez un homme de 70 ans qui présentait une hypertrophie bénigne de la prostate et une hydronéphrose.

Mais ce n'est qu'en 1937 que GÜNTHER (28) fit la première mise au point complète de la maladie et attira l'attention sur son association avec le diabète. Par la suite elle fit l'objet de plusieurs articles dans les pays de langue anglaise et allemande ; en particulier en 1947 EDMONSON, MARTIN et EVANS (16) publièrent une étude anatomo-pathologique très approfondie après examen nécroscopique de 859 diabétiques.

L'année suivante GÜNTHER (29) en fit la première description radiologique ; puis LINDVALL (55) en 1960 y apporta d'importantes précisions, montrant notamment l'intérêt de l'examen radiologique pour faire le diagnostic du vivant du malade.

En 1953 SPÜHLER et ZOLLINGER (75) furent frappés par la fréquence des néphrites interstitielles chroniques chez les horlogers suisses et par la quantité considérable de phénacétine que ceux-ci consommaient pour améliorer leur rendement ; ils attirèrent l'attention des médecins sur les dangers de ce médicament utilisé à doses importantes et de façon prolongée. A cette notion étiologique ils ajoutaient celle d'une proportion remarquable de nécroses papillaires rénales trouvées à l'autopsie de ces malades.

Très rapidement de nombreuses publications de médecins du monde entier, mais particulièrement des pays scandinaves, confirmèrent les observations initiales des auteurs helvétiques et précisèrent les particularités cliniques, les troubles biologiques et les lésions histologiques propres à cette variété de néphropathie toxique.



## ANATOMIE PATHOLOGIQUE - ( 30 )

### ASPECT MACROSCOPIQUE :

. Sur une coupe sagittale du rein, passant par les cavités pyélo-calicielles, on reconnaît une papille nécrosée à sa coloration plus pâle et à sa consistance friable. Elle tranche nettement sur le tissu normal environnant dont elle est séparée par un liseré blanchâtre ou violacé de quelques millimètres de largeur.

La zone de nécrose est plus ou moins étendue. Elle est parfois limitée à la pointe de la papille où elle s'étend plus ou moins en forme de coin à base périphérique ; elle peut dans d'autres cas rester localisée au centre de celle-ci, prenant alors une forme allongée parallèlement à l'axe des tubes collecteurs. Mais elle est, le plus souvent, étendue à toute la pyramide sans, toutefois, dépasser vers la corticalité la limite des artères arciformes et sans jamais déborder sur les colonnes de Bertin.

La papille nécrosée peut se décoller progressivement du tissu sain avoisinant et se détacher, laissant place à une petite cavité qui prolonge le calice. Le fragment isolé reste libre dans la cavité créée par la nécrose et peut évoluer selon trois modalités : la résorption progressive, la calcification in situ ou l'élimination dans les urines.

Le processus nécrotique touche volontiers plusieurs papilles qui sont atteints simultanément ou successivement ; il est de plus très souvent bilatéral.



## ASPECT MICROSCOPIQUE :

. L'architecture générale de la papille nécrosée est suffisamment respectée pour permettre, éventuellement, son identification histologique lorsqu'elle est éliminée et recueillie dans les urines.

Les éléments tubulaires sont profondément altérés ; leurs cellules présentent des degrés divers d'altérations dégénératives : limites cellulaires indistinctes, pycnose nucléaire, disparition de toute structure cellulaire dans les cas plus avancés.

Au début les tubes sont dilatés et contiennent des cylindres épithéliaux, des polynucléaires et des germes microbiens. Puis ils ne sont plus représentés que par des cavités vides au sein d'un tissu interstitiel fibreux qui, dans les zones nécrotiques, ne contient aucune cellule inflammatoire. A la jonction du tissu sain et du tissu nécrosé il existe par contre un sillon d'élimination avec de nombreux capillaires irréguliers et un infiltrat de cellules inflammatoires (polynucléaires, lymphocytes et plasmocytes). Cette réaction devient, par la suite, moins inflammatoire, moins cellulaire mais plus fibreuse.

Après la chute de la papille nécrosée, l'ulcération pyramidale qui en résulte peut se recouvrir peu à peu d'un mince épithélium bordant un tissu fibreux peu vascularisé et dans lequel on peut voir parfois quelques tubes collecteurs chargés de sels minéraux.

Dans certains cas, des thromboses artériolaires ou capillaires ont été observées dans le tissu sain avoisinant mais leur rôle éventuel dans la pathogénie de la nécrose papillaire est encore discuté. Il n'est pas rare de trouver dans les différentes papilles d'un même rein des lésions à des stades différents.

Les lésions nécrotiques ne sont presque jamais isolées dans le rein, surtout après un certain temps d'évolution ; très souvent, en effet, elles sont accompagnées de lésions de surinfection et de manifestations histologiques spécifiques de l'affection responsable de la nécrose papillaire.



GUNTHER (29) a voulu distinguer deux types de nécrose papillaire suivant l'endroit où débutaient les lésions :

. La forme "papillaire" qui intéresse la totalité de la papille avec atteinte précoce de son revêtement muqueux ; le décollement de celle-ci débute au fornix caliciel et la néo-cavité semble prolonger directement le calice.

. La forme "médullaire" qui, au contraire, atteint en premier le centre de la papille dont le revêtement muqueux est initialement respecté. La cavité communique secondairement avec le calice à la pointe de la papille, les fornix caliciels étant cette fois respectés.

En fait on estime actuellement que la distinction de GUNTHER n'est pas fondamentalement justifiée, en ce sens que la nécrose ne se forme que progressivement et qu'une nécrose d'abord centrale peut ensuite envahir toute la papille, et lorsqu'elle est utilisée c'est uniquement parce qu'elle constitue un artifice commode pour décrire la sémiologie radiologique.



## PATHOGENIE

Le mécanisme de production de la nécrose papillaire, malgré les nombreux travaux qui lui sont consacrés, demeure encore incertain.

On a cherché à provoquer, chez l'animal d'expérience, une nécrose de la papille rénale par des moyens divers :

- . injection de substances chimiques variées : vinylamine (52-58), tétrahydroquinoléine (70), mono-N-Méthylaniline (78).
- . occlusion complète ou partielle de la veine rénale (4)
- . occlusion urétérale (61-74).
- . injection de toxines bactériennes.
- . suppression complète des graisses dans l'alimentation(7), ...etc.

Le mécanisme, par lequel ces différents procédés entraînent une nécrose papillaire, est évident dans certains cas, obscur dans d'autres, mais un élément semble commun à beaucoup d'entre eux : la réduction ou l'interruption du flux sanguin dans les vasa recta à un certain niveau.

. La nécrose papillaire est considérée par la plupart des auteurs comme une nécrose ischémique tant en raison de ses caractères histologiques que de la prédisposition de la papille rénale à l'ischémie.

Cette prédisposition tient à la fois à des facteurs anatomiques et à des facteurs hémodynamiques. D'une part, les vasa recta qui assurent l'irrigation de la papille ont un trajet long et une structure pariétale fragile ; il n'offrent que peu de résistance à la compression exercée par une sclérose ou un oedème de voisinage. D'autre part, la circulation papillaire est lente, en raison d'une hyperviscosité sanguine qui croît de la base à l'extrémité de la papille ; or l'hématocrite du sang papillaire est particulièrement bas. Tous ces facteurs



font qu'à l'état normal la papille se trouve à la limite de l'hypoxie et on conçoit que la moindre altération de la zone cortico-médullaire soit susceptible de provoquer une ischémie (30).

La pathogénie exacte de l'ischémie et la responsabilité, dans sa survenue, de l'infection rénale demeure toutefois encore débattues.

. BITTAR et MISANIK (5) ont proposé une théorie veineuse de la nécrose papillaire sur la constatation, dans quelques observations, de thromboses veineuses situées dans la région cortico-médullaire. En fait cette théorie semble abandonnée aujourd'hui, car elle est contredite par l'aspect histologique même de la nécrose et l'absence d'anomalies veineuses dans la majorité des observations humaines.

BAKER (2), de son côté, a émis l'hypothèse que les nécroses papillaires seraient une conséquence de la thrombose des artères calicielles, en particulier dans le diabète et dans l'obstruction urinaire. Selon cet auteur la papille rénale reçoit, chez l'homme, un double apport sanguin : d'une part par les vasa recta, nés des artérioles éfferentes des glomérules juxta-médullaires et d'autre part par des artères calicielles nées, près du fornix, des artères interlobulaires et s'anastomosant avec les vasa recta. Ce type de vascularisation avait déjà été décrit par LANGLEY en 1925 (47).

BAKER fait remarquer que l'apport sanguin par les vaisseaux caliciels est probablement accessoire dans les circonstances physiologiques mais qu'il joue certainement un rôle fondamental lorsque l'irrigation par les vasa recta devient brutalement insuffisante. Dans cette hypothèse la thrombose des vaisseaux caliciels, au contact d'un foyer infectieux, comme par exemple une pyélite chronique dont on connaît la fréquence chez le diabétique ou dans l'obstruction urinaire, jouerait alors, par l'ischémie qu'elle entraîne, un rôle essentiel dans l'apparition de la nécrose papillaire.

Ces conclusions sont rejointes par celles de HILL (39) qui montre, dans une étude sur la pyélonéphrite expérimentale, le rôle protecteur du système vasculaire caliciel sur la papille du rat ; cet animal possède une double irrigation papillaire, semblable à celle décrite chez l'homme par BAKER, et ne présente pas, au cours de la pyélonéphrite expérimentale, de nécrose papillaire rénale, alors que celle-ci survient chez le lapin dont l'apport sanguin papillaire est unique.



L'hypothèse de BAKER a été contestée par LAGERGREN et LJUNG-QUIST (45) qui pensent que les artères calicielles ne sont pas des branches des artères interlobulaires mais qu'elles naissent également des artérioles post-glomérulaires ; par ailleurs ils n'ont jamais constaté de thromboses de ces artères dans la nécrose papillaire rénale.

Ils observent par contre deux anomalies vasculaires particulièrement dignes d'intérêt dans les reins atteints de nécrose papillaire. D'une part l'artériole éfférente de nombreux glomérules juxta-médullaires, artériole d'où naissent les vasa recta qui irriguent la papille, n'est plus visible (ce que ne mentionne pas BAKER). D'autre part plusieurs des vasa recta irriguant la papille ont un aspect artériographique et histologique suggérant qu'ils se sont transformés en vaisseaux collatéraux (intense spirallisation, augmentation du calibre vasculaire et hypertrophie musculaire de leurs parois).

Leur hypothèse est la suivante : l'existence de ces anomalies témoignerait d'une forte réduction de l'irrigation papillaire et la présence de la nécrose prouverait que la circulation collatérale, qui se développait, était insuffisante à prévenir l'ischémie. L'ischémie papillaire serait elle-même la conséquence de la réduction du nombre des artérioles post-glomérulaires et de leurs vasa recta par suite des lésions de pyélonéphrite.

. La conversion des vasa recta en vaisseaux collatéraux destinés à prévenir l'ischémie n'est pas admise par HILL (39). Ce dernier fait remarquer que l'intense spirallisation constatée pouvait résulter de la rétraction d'un tissu fibreux cicatriciel, secondaire à des épisodes antérieurs de pyélonéphrite. LAGERGREN et LJUNGQUIST (46) avaient précédemment suggéré un tel mécanisme, mais à propos des altérations vasculaires corticales de la pyélonéphrite humaine, ce que HILL avait aussi démontré en expérimentation animale (38). D'un autre côté la spirallisation observée au cours du développement d'une circulation collatérale est beaucoup plus discrète que celle qui est constatée dans le rein de la pyélonéphrite (3). Enfin l'augmentation du calibre vasculaire des vasa recta peut être due en partie à la vaso dilatation qui survient en réponse à une inflammation aiguë de voisinage, semblable à celle que l'on remarque dans les vaisseaux du bassinet ou de la papille au cours de la pyélonéphrite aiguë.



Le blocage des vasa recta serait pour HARROW (36-35) la lésion primitive dans la nécrose papillaire ; quant à la pyélonéphrite fréquemment rencontrée elle ne surviendrait que secondairement sur le tissu nécrosé. Une étude ultérieure semble soutenir cette hypothèse ; une injection au sulfate de baryum des artères rénales de reins atteints de nécrose papillaire met en effet en évidence un blocage des vaisseaux droits ainsi qu'une circulation collatérale tortueuse. Les vaisseaux droits ne formeraient donc pas, comme on le pense, des anses terminales sans ramifications, mais au contraire ils constitueraient des plexus vasculaires à différents niveaux de la médullaire et de la papille qui les rendraient davantage vulnérables à la thrombose (33-67).

Parmi les nombreux travaux effectués depuis plusieurs années dans le but de cerner de plus près le mécanisme intime de survenue de la nécrose papillaire, il semble intéressant de rapporter les conclusions tirées d'une série d'expériences effectuées sur l'animal de laboratoire par différentes équipes de chercheurs. Ceux-ci ont montré que le sérum humain frais, injecté par voie veineuse, peut induire une nécrose papillaire rénale chez le rat albinos (42). Il exerce une action cytotoxique généralisée, atteignant en particulier la papille rénale (44) ; cette action cytotoxique, déjà constatée "in vitro" sur des cultures de cellules hétérologues (19), serait produite par un phénomène d'ordre immunologique (65) avec intervention d'un système hétéro-anticorps-complément (27-19). La localisation particulière à la papille résulterait de la concentration à ce niveau de l'agent responsable par le mécanisme multiplicateur à contre-courant (56) ; un phénomène identique a déjà été évoqué chez l'homme à propos des nécroses papillaires rénales survenant chez les sujets faisant un abus de phénacétine (59).

La lésion primitive au niveau du rein est une nécrose des cellules endothéliales des vasa recta (57).

Dès lors deux théories s'opposent partiellement dans la chronologie finale des lésions.

Dans l'une, l'altération vasculaire due à la nécrose cellulaire entraverait le fonctionnement du système multiplicateur à contre-courant, entraînant une perturbation du milieu osmotique qui pourrait expliquer les altérations tubulaires et interstitielles constatées dont l'aboutissement est la nécrose papillaire rénale (57). Les auteurs n'attribuent pas de signification particulière dans la



pathogénie de la nécrose papillaire, à la constatation d'aggrégats plaquettaires sur les parois endothéliales lésées ; de même, s'ils n'excluent pas la possibilité de formation de thrombus plaquettaires ou fibrineux, ils situent leur survenue après l'apparition des altérations endothéliales et épithéliales. Dans l'autre, la nécrose endothéliale serait suivie d'une rapide aggrégation plaquettaire au niveau des parois vasculaires lésées avec formation de thrombus plaquettaires et shunt du sang destiné à la papille vers la médullaire externe et le cortex (79), d'où une ischémie papillaire qui conduirait aux lésions tubulaires et interstitielles puis à la nécrose papillaire (51) ; des expériences récentes sur les greffes de reins hétérologues soutiennent partiellement cette seconde théorie (24).



## ETIOLOGIE

Certaines conditions pathologiques prédisposent à la nécrose papillaire; les unes sont connues depuis longtemps, les autres sont de découverte récente, d'autres enfin qui étaient généralement admises sont actuellement controversées.

On reconnaît ainsi à la nécrose papillaire quatre étiologies principales :

- En premier lieu, le DIABETE qui représente en France la cause la plus habituelle et la plus anciennement connue des nécroses papillaires.
- L'existence d'un OBSTACLE SUR LES VOIES URINAIRES, qui peut d'ailleurs s'associer chez un même malade, avec l'affection précédente et certains auteurs ont souligné la fréquence avec laquelle la nécrose papillaire semblait précipitée, chez de tels malades, par des manoeuvres urologiques.
- L'ABUS D'ANALGESIQUES, et notamment de PHENACÉTINE, de découverte récente et dont les cas publiés se multiplient.
- La DREPANOCYTOSE dont les observations dans la littérature mondiale sont encore assez rares (36).

On a également rapporté des cas isolés de cette affection après traumatisme, thrombose des veines rénales, hypotension prolongée ou diarrhée (35-76).

On attribue aussi un rôle important, mais mal défini, à l'INFECTION URINAIRE dans le déclenchement de la nécrose papillaire, en particulier lorsque celle-ci survient au cours d'un diabète ou d'un obstacle sur les voies urinaires, affections dans lesquelles on observe si souvent une infection urinaire associée.

Dans ce chapitre, seul sera abordé le rôle d'un OBSTACLE SUR LES VOIES URINAIRES, auquel on rattachera le problème de l'INFECTION URINAIRE.



Les autres étiologies feront l'objet de chapitres séparés où elles seront étudiées, notamment sous l'angle pathogénique, car des données récentes, tirées des nombreux travaux sur la néphropathie par abus d'analgésiques, en modifient quelque peu l'aspect traditionnel.

L'existence d'un obstacle sur les voies urinaires est considérée depuis longtemps comme une cause importante de nécrose papillaire, les deux variétés le plus souvent citées étant l'hypertrophie prostatique et les obstacles urétéraux.

Après nouvelle étude de la littérature parue en la matière, certains (33) pensent que le facteur obstructif doit être remis en cause comme étiologie possible des nécroses papillaires. Ils estiment notamment que certains cas de nécrose papillaire ont été abusivement attribués à la seule présence d'un adénome prostatique qui n'avait par ailleurs aucun retentissement urétéral. D'autre part, dans certaines publications imputant une nécrose papillaire à un obstacle urétéral, des papilles nécrosées bloquant les uretères avaient été observées ; ce fait semble indiquer, d'après eux, que la nécrose papillaire était, dans ces cas, responsable de l'obstruction urétérale plutôt que l'inverse (31-32-64).

L'expérimentation animale confirme leur point de vue sur le problème du facteur obstructif. Chez tous les animaux étudiés, à l'exception du lapin, la ligature des uretères ne provoque pas de nécrose papillaire, sauf si on l'associe à l'injection intra-veineuse de bactéries ou de toxines. Le cas exceptionnel du lapin s'explique par son anatomie rénale particulière. Il n'y a en effet dans chacun de ses reins qu'une seule papille, plongeant profondément dans le bassinet et l'on conçoit que l'hydronéphrose, consécutive à la ligature des uretères, puisse exercer une pression sur les artères irriguant la papille et entraîner ainsi une ischémie de la base papillaire (74). En outre la nécrose papillaire observée chez cet animal ne ressemble en rien à celle que l'on rencontre en pathologie humaine. Il faut noter enfin que, si l'hydronéphrose était un facteur étiologique possible chez l'homme, on devrait, en bonne logique, relever dans la littérature une proportion non négligeable de nécroses papillaires parmi les nombreuses observations d'obstructions urétérales actuellement connues, ce qui n'est pas le cas.



En ce qui concerne l'infection urinaire, si souvent associée à la nécrose papillaire que l'on ne sait si elle en est une cause ou une conséquence, il faut signaler que pour HARROW son rôle ne semble pas essentiel dans la genèse des lésions (33). Les possibilités actuelles de poser précocement le diagnostic de nécrose papillaire, en particulier dans la néphropathie par abus d'analgésiques, lui font considérer que la survenue d'une infection urinaire, telle une pyélonéphrite sévère, est toujours secondaire à la nécrose papillaire. La présence d'une infection surajoutée est en effet habituelle à des stades tardifs, d'autant que le tissu papillaire nécrosé fait le lit de l'infection ; de plus la possibilité d'une obstruction temporaire des uretères par des fragments papillaires, contribue à l'apparition d'une pyélonéphrite sévère.

. Ces différentes remarques font ressortir qu'il ne faut pas se hâter d'attribuer la présence d'une nécrose papillaire à un obstacle des voies urinaires et qu'avant de porter un tel diagnostic il faut en peser soigneusement toutes les données, sous peine de méconnaître une autre étiologie possible, tel un abus d'analgésiques.



## DESCRIPTION CLINIQUE

La nécrose papillaire du rein se présente schématiquement sous quatre aspects cliniques différents (30).

- La forme aiguë, la plus classique et la plus fréquente, apparaît le plus souvent comme une pyélonéphrite aiguë très sévère, inaugurée par des symptômes urinaires (dysurie, pyurie, ...), suivie de l'apparition rapide de signes infectieux généraux et d'une insuffisance rénale aiguë avec oligo-anurie. Elle évolue le plus souvent vers la mort, conséquence de l'infection plus que de l'insuffisance rénale. Parfois elle prend le masque d'une septicémie à début brutal avec accroissement rapide de l'azotémie et évolution fatale à bref délai. La notion d'une hématurie, contemporaine des premiers signes urinaires, devrait permettre de suspecter le diagnostic dans cette forme mais il n'est habituellement porté avec certitude qu'à l'autopsie. Cette forme, rare au cours des néphropathies par abus d'analgésiques, se voit surtout chez les sujets porteurs d'une obstruction urinaire ou d'un diabète. Il est encore classique de dire qu'un coma diabétique qui évolue défavorablement par suite d'une insuffisance rénale progressive doit faire soupçonner une nécrose papillaire sous-jacente.

- La forme subaiguë donne lieu à des épisodes récidivants d'infection urinaire sévère, ayant tous les caractères d'accès répétés de pyélonéphrite où l'existence de lombalgies, voire de crises de coliques néphrétiques avec fièvre, frissons, hématurie, doit faire évoquer la nécrose papillaire. La présence de fragments de papilles nécrosées dans les urines au cours des épisodes aigus, phénomène rare mais pathognomonique, impose le recueil soigneux des urines et l'examen histologique de tout fragment suspect. On a parfois la surprise de



découvrir, au sein d'un calcul apparamment banal, une papille nécrosée qui s'était secondairement calcifiée. Parfois ce n'est que l'examen radiologique, fait au décours de l'épisode aigu qui permettra de le rattacher à un accident de la nécrose papillaire.

S'il arrive parfois qu'un de ces épisodes évolue à la manière de la forme aiguë, l'évolution immédiate est le plus souvent favorable, sous l'influence des antibiotiques, mais le pronostic reste assombri par les risques de récidives, d'accidents aigus, de blocage de fragments papillaires dans l'uretère et surtout d'insuffisance rénale évoluant à bas bruit. Cette forme s'observe chez des malades atteints de diabète, d'obstruction urinaire ou de néphropathie aux analgésiques.

- La forme latente est particulièrement intéressante car des nécroses papillaires même multiples peuvent n'avoir aucune traduction clinique. Seul l'examen radiologique urinaire systématique, pratiqué au cours des néphropathies aux analgésiques où cette forme clinique a été décrite, peut affirmer un diagnostic qui a pu, dans quelques cas très rares, être confirmé par une ponction-biopsie rénale. Cette forme se rencontre presque exclusivement au cours des néphropathies dues à l'abus des analgésiques et a été exceptionnellement observée au cours du diabète ; il est permis de penser que des cas plus nombreux de nécrose papillaire latente seraient également découverts par un examen radiologique urinaire systématique devant tout diabète.

- La forme hématurique a été surtout observée au cours de la drépanocytose ; le diagnostic a été porté dans certains cas sur des arguments radiologiques (36) ou à l'examen histologique de papilles éliminées dans les urines. La nécrose papillaire peut donner lieu à des hématuries indolentes et isolées, parfois suffisamment abondantes pour avoir conduit à la néphrectomie lorsqu'elles étaient unilatérales.



## DIAGNOSTIC

Le diagnostic de nécrose papillaire peut, assez souvent, être établi avec certitude du vivant du malade. Il doit être posé le plus précocement possible et ceci pour deux raisons majeures. On peut espérer dans certains cas, d'une part stopper l'évolution de la maladie lorsque peu de papilles ont été atteintes, en particulier par l'arrêt d'une intoxication aux analgésiques ou par la prévention d'une surinfection urinaire chez le diabétique, d'autre part saisir les stades les plus précoces de l'affection et permettre ainsi de résoudre la pathogénie de cette curieuse affection.

Pour parvenir à ce but trois moyens sont mis à notre disposition :

. L'identification histologique d'une papille entière ou d'un fragment papillaire nécrosé éliminé dans les urines est la seule preuve formelle de l'existence d'une nécrose papillaire ; elle est malheureusement assez rare. Parfois un fragment papillaire a pu être extrait de la vessie au cours d'une cystoscopie ou pendant une désobstruction urétérale. On a pu également recueillir à plusieurs jours d'intervalle des fragments papillaires qui traduisaient vraisemblablement l'amputation successive de plusieurs papilles.

. Dans certains cas très particuliers une ponction-biopsie rénale a pu faire la preuve d'une nécrose papillaire rénale.

. Mais en fait ce sont habituellement les explorations radiographiques urinaires qui permettent la mise en évidence de l'affection.



## DESCRIPTION RADIOLOGIQUE

### - Méthodes :

. L'urographie intra-veineuse est la méthode de choix, elle permet le plus souvent une analyse précise des lésions ; dans les cas limites on peut au besoin la compléter par des tomographies. Des images urographiques interprétables peuvent être obtenues même en cas d'insuffisance rénale notable. L'urographie doit comporter des clichés pris avant toute compression, car une compression trop forte peut aussi bien masquer des images de séquestration papillaire que créer des images simulant une nécrose papillaire débutante. Par contre la compression ultérieure ainsi que les clichés pris pendant l'évacuation du produit de contraste présentent souvent un intérêt pour préciser les images radiologiques. C'est dans ce but que de nombreux auteurs utilisent couramment l'injection d'une double dose de produit de contraste et la compression abdominale (32-34).

. L'urétéropyélographie rétrograde est la seconde méthode, théoriquement réservée aux cas où la sévérité de l'altération fonctionnelle rénale ne permet pas d'espérer l'obtention d'images urographiques interprétables. Elle est moins anodine que l'urographie et, indépendamment des risques de diffusion infectieuse qu'elle comporte chez ces malades, on l'a accusée dans certains cas de déclencher une aggravation brutale de lésions débutantes de nécrose papillaire. Néanmoins certains la préfèrent à l'urographie.

. Quelle que soit la technique employée, les clichés seront toujours pris sous diverses incidences et dans diverses positions du malade (décubitus dorsal, procubitus) pour diminuer le risque de masquer des papilles sequestrées par le produit de contraste.



C'est pour suppléer l'insuffisance diagnostique de la pyélographie que certains ont pu proposer, dans les cas incertains, de compléter l'examen par une artériographie rénale qui permet de localiser la lésion vasculaire causale et de préciser le potentiel fonctionnel du rein (13).

#### - Résultats :

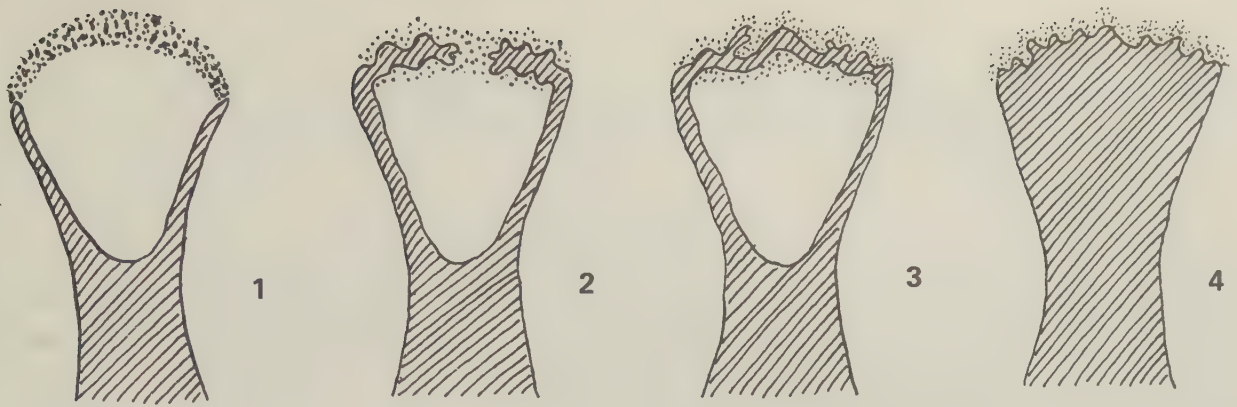
Les images obtenues sont de deux ordres : images cavitaires dues à la pénétration du produit de contraste dans les zones papillaires détruites par la nécrose et images de séquestration de papilles détachées et retrouvées soit dans les cavités néo-formées par la nécrose, soit dans les cavités excrétrices naturelles (calices le plus souvent, mais aussi bassinets, uretères).

On distingue schématiquement deux formes radiologiques de nécrose papillaire, correspondant aux deux formes anatomiques décrites par GUNTHER (Fig. II et III) :

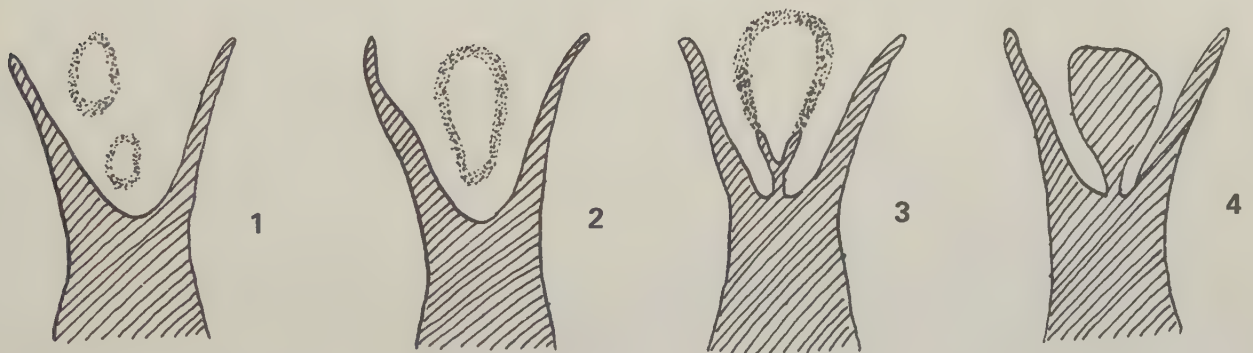
. La forme "papillaire" proprement dite où les signes radiologiques sont particulièrement précoces. Au début le produit de contraste s'insinue à la base de la papille depuis le fornix caliciel et s'étend de chaque côté en "pince de crabe". A un stade ultérieur le produit de contraste forme un anneau complet, entourant la papille détachée qui se présente comme une zone claire au sein de la substance opaque ; l'image est plus souvent triangulaire à base corticale qu'arrondie. Enfin si la papille nécrosée se résorbe ou s'élimine dans les urines, elle laisse place à une néo-cavité qui s'opacifie sous la forme d'une massue ou d'une cavité triangulaire remplaçant le calice dont les fornix ont disparu.

. La forme "médullaire" de GUNTHER est de diagnostic radiologique plus tardif. Les clichés ne montrent au début que des irrégularités du contour papillaire jusqu'à l'ouverture, dans le calice, de la cavité nécrotique qui peut alors s'opacifier. Lorsque la zone nécrosée demeure in situ on peut également observer une image en anneau entourant une zone claire, mais cette image est généralement arrondie ou ovalaire. Si la zone nécrosée disparaît à son tour, la cavité résiduelle, communiquant avec le calice au sommet de la papille, se présente comme une image arrondie ou ovale, jamais triangulaire, plus ou moins grande et plus ou moins régulière, séparée des fornix caliciels par une mince bande de parenchyme.



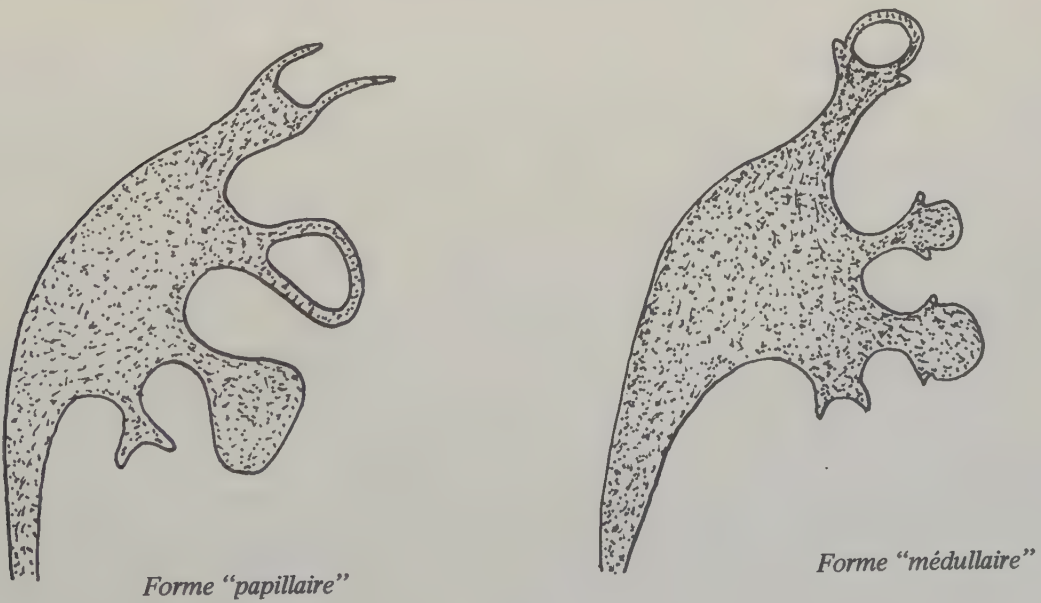


*Forme "papillaire"*



*Forme "médullaire"*

**Fig. II - Evolution des signes radiologiques de nécrose papillaire - (d'après GÜNTHER).**



**Fig. III - Images radiologiques de nécrose papillaire. (30).**



En fait de nombreux arguments, en particulier ceux de LINDVALL (55), vont à l'encontre de la distinction classique de GUNTHER qui est aujourd'hui unanimement rejetée.

Les papilles nécrosées peuvent s'incruster de sels calcaires et se présenter sous forme de concrétions radio-opaques. De survenue fréquente, elles sont généralement multiples, de forme souvent triangulaire et siègent dans les régions papillaires ; les tomographies mettent alors en évidence un noyau central radio-transparent qui correspond à la papille elle-même. Il est possible enfin d'observer des images de dilatation des cavités excrétrices, en amont de fragments papillaires faisant obstacle à l'excrétion urinaire.

. Seules les images en anneau ou en arcade sont pathognomoniques de la nécrose papillaire. Les autres signes radiologiques ne sont pas spécifiques et peuvent prêter à confusion avec d'autres lésions papillo-calicielles ; mais pour parvenir au diagnostic on peut alors s'appuyer sur la présence d'une seule cavité par papille, sur l'opacification très précoce des cavités à l'urographie ou sur la multiplicité de l'atteinte papillaire (bilatéralité fréquente des lésions, voire nécrose de la totalité des papilles d'un rein avec fréquemment des lésions à des stades évolutifs différents). C'est pourquoi il est utile de faire de nouvelles séries de clichés afin de suivre l'évolution des lésions et guetter l'apparition des premiers signes patents de nécrose papillaire.

. Il est enfin fondamental de souligner que l'on ne peut, en aucun cas, éliminer de façon formelle la présence d'une nécrose papillaire sur la constatation d'un système caliciel apparemment normal à l'examen radiographique ; on a en effet rapporté des cas de nécroses papillaires confirmées histologiquement (examen de fragments éliminés dans les urines, biopsie rénale, autopsie) alors que urographies et urétéropyelographies rétrogrades étaient normales (31-18). Les caractéristiques radiologiques de la nécrose papillaire dépendent essentiellement de la séparation des papilles nécrosées du tissu sain sus-jacent ; or celle-ci peut ne pas se produire, notamment dans la néphropathie par abus d'analgésiques, la papille nécrosée demeurant attachée à la médullaire saine. On conçoit aisément que dans ces cas la pyélographie puisse paraître normale malgré l'existence d'une nécrose papillaire histologiquement évidente.



## DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL - (14)

Devant une infection urinaire grave et tenace, des coliques néphrétiques ou de grandes hématuries il ne faut pas se hâter d'affirmer une lithiasse ni surtout une tuberculose ou un cancer rénal mais il faut toujours penser à la possibilité d'une nécrose papillaire. Cependant, la sémiologie de la nécrose papillaire n'a rien de bien caractéristique et les modifications radiologiques peuvent être parfois difficiles à interpréter ; le diagnostic peut rester hésitant entre cancer, tuberculose et nécrose n'intéressant qu'une seule papille.

Certains cancers des calices rongent la papille et la détruisent ; à l'opposé certaines nécroses papillaires ne s'accompagnent que d'anomalies des calices évoquant la distorsion calicielle d'un cancer rénal. Le diagnostic est important à établir car la néphrectomie est contre-indiquée dans les nécroses papillaires.

Une nécrose papillaire peut être simulée par la tuberculose d'un calice ou de la papille, mais l'évolution est différente. La petite cavité en forme de massue, à l'extrémité du calice, reste immuable dans la nécrose, alors que dans la tuberculose la perte de substance se réalise progressivement dans le parenchyme avec striction du col du calice.

Dans la néphrite interstitielle chronique on peut observer un aspect en massue des calices par suite d'une dyskinésie calicielle avec rétrécissement du col du calice et dilatation d'amont. Cet aspect est différent de celui que l'on rencontre dans la nécrose papillaire.

. Une urétéropyélographie rétrograde ou une urographie sous forte compression peut créer, par un phénomène de reflux pyelo-sinusale, un début d'image en arcade simulant une papille nécrosée en voie de décollement.



. Le diverticule caliciel, de traduction uniquement radiologique, se différencie de la nécrose papillaire par sa communication avec le fornix d'un calice par un isthme rétréci ; il s'étend entre les pyramides et non sous la papille.

On peut voir apparaître des cavités par dilatation des calices dans certaines hypoplasies rénales mais leur aspect est différent.

En pratique, seuls les cas de nécrose papillaire évoluant de façon subaiguë ou chronique posent de tels diagnostics, mais la conjugaison d'éléments étiologiques, cliniques et paracliniques permettent le plus souvent de résoudre les cas difficiles.

oOo



## NECROSE PAPILLAIRE ET NEPHROPATHIE PAR ABUS D'ANALGESIQUES

---

. Depuis la première publication en 1953, par SPÜHLER et ZOLLINGER, d'une néphropathie particulière, chez des sujets absorbant de façon prolongée des quantités importantes d'analgésiques à base de phénacétine, il est habituellement admis que le tableau observé est celui d'une "Néphrite Interstitielle Chronique", remarquable par la fréquence des nécroses papillaires que l'on y retrouve.

La nécrose papillaire est généralement tenue pour un accident évolutif de cette néphropathie.

. Cependant des travaux récents apportent des arguments sérieux contre cette conception. Pour KINCAID-SMITH (41-15) la lésion de base, chez les sujets qui font un abus de drogues analgésiques, est la nécrose papillaire rénale. Les faits rapportés ont été observés chez des sujets suivis durant 8 années avant leur mort et chez lesquels l'abus d'analgésiques était établi de façon certaine (ils n'étaient porteurs d'aucune des autres tares susceptibles de favoriser la survenue d'une nécrose papillaire). Cette hypothèse repose sur des arguments cliniques et radiologiques ainsi que sur les comptes rendus histologiques de 40 autopsies, 6 néphrectomies et 25 biopsies rénales. Pour cet auteur la précipitation des produits d'excrétion des analgésiques, due à la forte concentration urinaire dans les anses de Henlé, serait le phénomène initial, inaugurant les lésions qui conduisent à la nécrose papillaire. Il propose de considérer, comme une conséquence directe de la nécrose papillaire, la "néphrite interstitielle chronique" observée, les altérations corticales de cette dernière étant en fait le résultat de l'atrophie parenchymateuse engendrée par la nécrose papillaire. Cette atrophie du parenchyme succéderait au blocage des tubules dans la papille nécrosée et conduirait au tableau

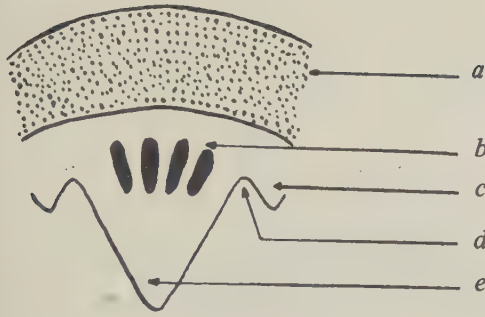


histologique de ce que l'on appelle "néphrite interstitielle chronique". (La chronologie des lésions est exposée dans la figure IV).

La confusion sur la nature des lésions rénales associées à l'abus d'analgésiques serait, toujours pour cet auteur, due en partie à l'usage indifférent des termes de "néphrite interstitielle chronique" et de "nécrose papillaire rénale" qui sont en fait deux entités distinctes. Depuis l'énoncé de cette hypothèse en 1963 plusieurs publications (9-72) semblent confirmer ce point de vue.

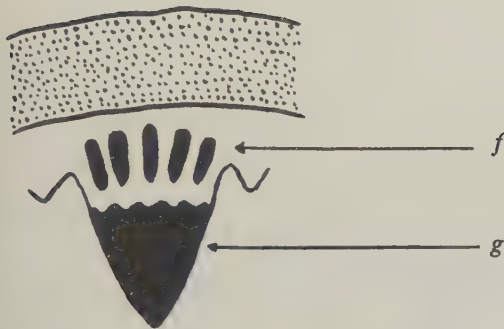
. Ainsi la nécrose papillaire apparaîtrait précocement dans l'évolution de la néphropathie et précéderait à la fois les anomalies histologiques du cortex et la réduction de volume des reins ; la possibilité de faire aujourd'hui un diagnostic précoce de nécrose papillaire par les investigations radiologiques, devant un abus d'analgésiques, devrait permettre, avant la survenue de toute manifestation clinique, de multiplier les témoignages en faveur de cette théorie. Celle-ci a d'ailleurs été critiquée par KRISKER (43), arguant que des reins atrophiés dans la "néphrite interstitielle chronique" pouvaient présenter un système caliciel apparemment normal à la radiographie. Cependant cet argument est insuffisant, comme nous l'avons vu précédemment, car une nécrose papillaire histologiquement patente peut coexister avec un aspect radiologique apparemment normal. Et c'est probablement des cas de ce type que l'on peut être amené à désigner sous le terme descriptif non spécifique de "néphrite interstitielle chronique", si l'on oublie la signification d'antécédents de coliques néphrétiques et si l'on méconnaît la possibilité d'une discordance entre les caractéristiques pathologiques et radiologiques de la nécrose papillaire.





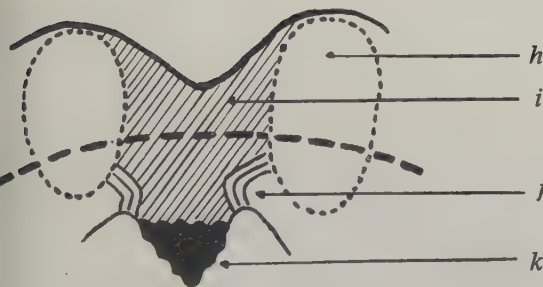
Stade I

- a - Cortex normal.
- b - Médullaire externe présentant par endroit une altération de l'épithélium tubulaire, une dilatation de certains tubules avec présence de cylindres de substance amorphe et cristalline et augmentation du tissu interstitiel.
- c - Médullaire
- d - Calice
- e - Papille qui peut présenter par endroit une nécrose microscopique des anses de HENLE.



Stade II

- f - Augmentation progressive des lésions dans la médullaire externe.
- g - Nécrose de la papille - le cortex demeure normal immédiatement après la séparation de la papille.



Stade III

- h - Cortex hypertrophié pâle dans les colonnes de Bertin.
- i - Cortex atrophié foncé sus-jacent à la papille nécrosée avec atrophie tubulaire et hypertrophie du tissu interstitiel.
- j - Tubes collecteurs provenant de néphrons hypertrophiés dans les colonnes de Bertin et s'abouchant dans la nouvelle cavité calicielle ré-épithéialisée à la base de la papille.
- k - Papille nécrosée atrophique.

Fig. IV - Schéma de la pathogénie des lésions (d'après KINCAID-SMITH).



## PATHOGENIE DE LA NEPHROPATHIE PAR ABUS D'ANALGESIQUES

Depuis la première publication de ce type d'affection plusieurs questions se posent encore malgré les nombreux travaux qui lui sont consacrés dans le monde entier.

### - La responsabilité des analgésiques dans la survenue de ces néphropathies est-elle prouvée ?

Certains néphrologues (71) ont mis en doute l'authenticité de la néphropathie par abus d'analgésiques, prétendant qu'une pyélonéphrite chronique latente préexistait à l'utilisation des drogues dont l'emploi était destiné à lutter contre les céphalées engendrées par cette néphropathie.

A l'appui de cette théorie ils insistaient d'une part sur la fréquence élective des néphrites interstitielles sans obstacle décelable chez la femme, sexe dans lequel on observe le plus grand nombre de cas d'abus d'analgésiques et soulignaient d'autre part l'absence de spécificité des lésions histologiques rénales.

Ces objections sont presque unanimement rejetées aujourd'hui ; des arguments statistiques, provenant d'enquêtes épidémiologiques très importantes, notamment en Suède, établissent un lien indiscutable entre la prise prolongée et massive d'analgésiques et la survenue de cette néphropathie (54-49-62).

L'expérimentation animale pour sa part donne des résultats contradictoires : certains animaux, ayant reçu de façon prolongée de la phénacétine à doses importantes, n'ont eu aucune lésion rénale, d'autres comme la souris ou le rat ont présenté des lésions de l'interstitium rénal. On ne peut donc en tirer aucune conclusion valable d'autant que les doses employées dans ces expériences étaient très importantes et sans rapport avec celles utilisées par les malades.



- La phénacétine est-elle le seul analgésique néphrotoxique ?

La phénacétine, composé commun à tous les analgésiques incriminés, a été considérée au départ comme seul responsable des lésions observées ; en fait les préparations utilisées sont des mélanges complexes contenant, non seulement de la phénacétine, mais aussi d'autres produits, tels que l'aspirine et les salicylés, la caféine, la codéine, l'antipyrine et les autres dérivés pyrazolés, que rien ne permet d'innocenter d'emblée. Toutefois, il est très difficile de dissocier la responsabilité propre de ces divers produits de celle de la phénacétine car la plupart des observations cliniques publiées se rapportent à des cas d'associations d'analgésiques.

La néphrotoxicité peut être le fait d'une de ces drogues, de la combinaison de plusieurs d'entre elles ou de leurs produits de dégradation. Une drogue peut aussi interférer avec le métabolisme d'une autre, associée dans la même préparation, et être ainsi à l'origine de produits secondaires, toxiques pour le rein.

Certains faits laissent à penser que la phénacétine n'est pas seule néphrotoxique. CLAUSEN (11-12) par administration de fortes doses d'aspirine ou de phénacétine pure, fait apparaître chez le lapin des lésions de néphrite interstitielle non bactérienne et des altérations de la papille rénale.

SCHREINER et GILMAN (73-25) provoquent chez des volontaires l'apparition d'une protéinurie et une modification du sédiment urinaire par administration quotidienne de phénacétine, mais aussi d'aspirine, de phénylbutazone ou d'acétanilide.

PRESCOTT (68) fait une étude similaire chez des volontaires; il étudie l'effet toxique possible de certaines drogues sur l'épithélium tubulaire rénal en comptant les cellules tubulaires rénales excrétées et mises en évidence par coloration différentielle. Il constate ainsi que l'excrétion des cellules tubulaires rénales est fortement augmentée avec la phénacétine, un peu moins avec l'aspirine, discrète mais présente avec la caféine ou une association "Aspirine-Phénacétine-Caféine", très discrète avec le paracétamol et nulle avec un placebo. Il est intéressant de noter que le paracétamol, métabolite de la phénacétine, qui avait été suspecté de forte néphrotoxicité, n'exerce en fait qu'un effet discret par rapport à la phénacétine.



Cette expérience présente un double intérêt : elle met en évidence un effet néphrotoxique important de la phénacétine mais aussi d'autres analgésiques et elle montre que l'intensité de cette action peut être mesurée. Il faut cependant souligner que l'expérience n'a porté que sur 5 jours et que l'on ne peut éliminer l'hypothèse d'un effet passager des drogues sur le turn-over cellulaire ; d'autre part les doses utilisées étaient très supérieures à celles employées habituellement et l'on ne peut donc tirer aucune conclusion sur l'effet cumulatif de l'emploi répété de petites doses.

C'est en raison de la néphrotoxicité vraisemblable des analgésiques que la majorité des auteurs préfère parler aujourd'hui de néphropathie par abus d'analgésiques plutôt que par abus de phénacétine.

On s'est également posé la question de savoir si la phénacétine était toxique par elle-même ou par certains de ses métabolites, tel que le N. acétyl. paraminophénol, ou encore par un contaminant apparaissant au cours de sa fabrication : l'acétic-4-chloranilide.

Un certain nombre de travaux expérimentaux ont confirmé la toxicité propre de la phénacétine et nous avons vu que la néphrotoxicité du paracétamol était négligeable par rapport à celle de cette dernière (68). D'autre part le taux d'acétic-4-chloranilide, toléré en Europe dans la phénacétine, est 35 fois supérieur à celui admis aux U.S.A. ; ce fait, rapproché du nombre relativement faible de publications de néphropathies aux analgésiques dans ce pays, avait pu faire croire au rôle possible de ce contaminant. En fait en 1967 HARROW (33), devant le nombre croissant des cas découverts aux U.S.A., pousse un véritable cri d'alarme et demande que soit réglementée de toute urgence la vente de ces produits. Il semble qu'une méconnaissance prolongée des travaux européens sur cette affection soit, en réalité, à l'origine de la rareté relative des cas publiés aux U.S.A.

Il faut faire remarquer d'autre part que, parmi les malades qui font un abus de drogues analgésiques, tous ne présentent pas des lésions rénales (68). Cette constatation paraît consacrer une observation fréquente en médecine, à savoir l'inégal pouvoir pathogène apparent d'un même toxique d'un sujet à l'autre.



- Quel est le mécanisme exact de la néphrotoxicité des analgésiques ?

GILMAN fait remarquer que le rein est un organe particulièrement exposé à l'action toxique des substances chimiques. Pour un poids voisin de 250 g. les reins reçoivent le quart du débit sanguin total ; les concentrations des substances dissoutes atteintes dans le tissu interstitiel rénal au niveau de la papille peuvent être considérables et expliquent une action élective des substances toxiques à ce niveau.

Plusieurs hypothèses ont été invoquées :

- Une action indirecte : les analgésiques réduiraient la résistance du rein à l'infection et favoriseraient le développement de pyélonéphrites d'origine infectieuse.

Certains travaux expérimentaux ont en effet suggéré qu'à l'état normal la médullaire était beaucoup plus facilement infectée que le cortex (21) et que l'hyperosmolarité du tissu médullaire pouvait expliquer sa sensibilité à l'infection (6). On a constaté notamment que l'hyperosmolarité abaissait la phagocytose d'*Eschérichia Coli* (10) et la formation de sphéropastes (40). D'un autre côté une augmentation de la diurèse peut protéger l'animal d'expérience contre une infection par certains germes (1).

MIESCHER, SCHNYDER et KRECH ont obtenu des lésions interstitielles chez le lapin par l'administration de phénacétine et l'injection intra-veineuse d'*Eschérichia Coli*, alors que la seule injection microbienne est incapable de provoquer des lésions rénales chez un lapin témoin (60).

Il est certain qu'un nombre important de sujets atteints de nécrose papillaire rénale présente également une pyélonéphrite. Mais plusieurs auteurs font remarquer que si l'infection est fréquente à un certain moment dans la nécrose papillaire, cela ne signifie pas qu'elle en soit la cause ; l'erreur provient du retard avec lequel le diagnostic de nécrose papillaire est porté chez des malades dont l'azotémie est déjà élevée. Une infection surajoutée est en effet banale aux stades tardifs, un tissu nécrosé s'infectant plus facilement qu'un tissu sain. Certains auteurs soulignent d'ailleurs le rôle secondaire de l'infection (26-33-80).

Plusieurs travaux expérimentaux (11-12) ont montré d'autre part le développement de lésions de néphrite interstitielle non bactérienne sous l'action de hautes doses de phénacétine ou d'anti-inflammatoires.



On a également accusé les anti-inflammatoires de favoriser l'infection ; or on connaît des cas de nécrose papillaire après abus d'analgésiques sans qu'aucun anti-inflammatoire n'ait été inclus dans la préparation (8).

- Une action toxique directe des analgésiques sur le rein paraît donc probable, bien que le mécanisme intime de cette action demeure encore inconnu.

On met en cause pour la phénacétine et son métabolite, le N. acétyl-paraminophénol, la production de méthémoglobine et de sulfhémoglobine qui pourrait léser le rein, soit par hypoxie médullaire relative, soit par dépôt intra-tubulaire d'hémosidérine.

L'aspirine et les salicylés pourraient agir par inhibition des réactions cellulaires de phosphorylation oxydative. On a supposé également que le système multiplicateur à contre-courant et la baisse du pH dans les tubes distaux, en augmentant le taux d'aspirine non dissociée qui rediffuse facilement, élèverait la concentration médullaire en aspirine. Mais jusqu'à présent, par dosage direct, on n'a pas encore pu établir l'augmentation du taux de l'aspirine ou de la phénacétine dans le tissu médullaire (33).

Pour certains la difficulté de réaliser des lésions rénales chez l'animal de laboratoire au moyen d'analgésiques montre que ces produits n'exercent pas un effet cytotoxique direct, semblable à celui provoqué par métaux lourds et autres toxines. Cette constatation jointe à celles faites à partir de l'utilisation d'hématies marquées au Cr. <sup>51</sup> chez les sujets abusant de phénacétine et à celles tirées de la formation de serum anticorps conduit à l'hypothèse qu'une réaction antigène-anticorps pourrait expliquer le blocage vasculaire (33). Pour d'autres la nécrose papillaire est précédée par une dilatation des tubes médullaires et par la présence de cylindres intra-tubulaires et interstitiels, ce qui suggère la possibilité d'une précipitation des produits de dégradation des analgésiques en un point particulier de l'anse de Henlé par suite de la forte densité urinaire qui y règne (41). L'association des lésions tubulaires et des réactions cellulaires autour des "cylindres interstitielles" pourrait alors provoquer une détérioration suffisante de la vascularisation par les vasa recta pour induire une nécrose papillaire. Cette explication pourrait aussi bien convenir à la nécrose papillaire aiguë ou chronique et pourrait aussi s'appliquer aux nécroses papillaires décrites en association avec une goutte (72) et avec les sulfamides (75). Ces hypothèses sont soutenues par SANERKIN (72) et BURRY (9).



On ne peut manquer d'être frappé par la relation qui existe entre ces dernières théories et les conclusions des travaux décrits précédemment à propos de la nécrose papillaire induite chez le rat albinos par le sérum humain frais.

Le système multiplicateur à contre-courant semble jouer un rôle important dans la concentration en substances toxiques au niveau de la papille rénale, ainsi qu'en témoignent deux travaux expérimentaux récents.

FUWA et WAUGH (13) montrent que, chez le rat, la stase qui résulte d'une striction partielle de la veine rénale entraîne la survenue d'une nécrose dans la médullaire externe et interne avec une extension discrète dans le cortex ; mais les lésions observées ne sont en rien comparables à celles que l'on constate chez l'homme.

Par contre l'injection de Brométhylamine Hydrobromide à deux lots de rats, les uns en restriction hydrique ou recevant de l'A.D.H., les autres en diurèse osmotique, met en évidence que le système multiplicateur à contre-courant peut entraîner une hyperconcentration, par ailleurs modérée, de la substance toxique dans la médullaire interne.

D'un autre côté LEWIS, BLUEMLE et GOLDBERG (53) administrent à des chiens en restriction hydrique, de la phénacétine, de l'aspirine ou une association des deux produits. Ils font remarquer que le para cétamol, principal métabolite et produit d'excrétion de la phénacétine, a une structure identique à l'urée et à ses homologues et qu'il utilise les mêmes procédés de transport rénal.

Deux heures après le début de l'expérience les chiens sont sacrifiés et des coupes de rein sont analysées pour déterminer leur taux en eau, urée, paracétamol et salicylates du cortex à l'extrémité papillaire. Ils constatent ainsi que la concentration en salicylates à la pointe de la papille, bien que plus élevée que la salicylémie, n'est pas différente de celle existant dans le cortex. Par contre le taux de paracétamol libre et conjugué s'accroît nettement dans la médullaire interne et devient, à la pointe de la papille, dix fois plus élevé que dans le cortex, distribution qualitativement identique à celle de l'urée. Les salicylates n'ont aucun effet sur le gradient de concentration du paracétamol. Chez deux autres chiens hyperhydratés, dont le taux plasmatique du paracétamol



est identique à celui du groupe précédent, les gradients médullaires en paracétamol et en urée sont nuls. Ces résultats indiquent que le paracétamol possède les mêmes mécanismes rénaux de transport et d'accumulation que l'urée et l'acétamide.

LEWIS, BLUEMLE et GOLDBERG supposent ainsi que la nécrose papillaire au cours de l'abus de phénacétine pourrait être en rapport avec la forte concentration médullaire en paracétamol.

En fait le rôle du paracétamol est, nous l'avons vu, discuté par certains ; par contre il semble que le système multiplicateur à contre-courant de la médullaire joue un rôle non négligeable dans la localisation des lésions papillaires.



## DIAGNOSTIC DE L'INTOXICATION CHRONIQUE PAR LES ANALGESIQUES

. A la lumière de travaux récents il paraît essentiel de porter précocement le diagnostic d'intoxication chronique par les analgésiques car seul l'arrêt de l'intoxication peut permettre de stopper l'évolution des lésions en cours et peut-être d'éviter la survenue d'une nécrose papillaire et d'une néphrite interstitielle, ou tout au moins d'en limiter l'extension. Nous avons vu précédemment que devant toute absorption importante et prolongée d'analgésiques il fallait, de parti pris, rechercher une nécrose papillaire. L'interrogatoire devrait, théoriquement, permettre de découvrir aisément l'abus de ces drogues ; en fait l'intoxication est souvent minimisée, voire niée. C'est pourquoi un abus d'analgésiques sera systématiquement suspecté dans certains contextes et en présence de certains symptômes, isolés ou associés, dont l'étiologie n'apparaît pas évidente et sur lesquels certains auteurs ont récemment insisté (15-63-69). Il peut s'agir soit d'une triade, considérée comme assez caractéristique, associant un ulcère peptique (ou une gastrite), une néphropathie et des céphalées, soit d'affections isolées dont on ne retrouve aucune des étiologies classiques (affection rénale inexplicée, anémie rebelle, ulcère peptique ou saignement gastro-intestinal).

### - Etiologie :

Elle a été évoquée au cours de cette étude, de façon plus ou moins dispersée, et il n'est pas inutile d'en faire ici la synthèse.

### - Nature des produits utilisés :

Les produits mis en cause sont utilisés soit sous forme isolée, cas en fait assez rare, soit en association dans des spécialités pharmaceutiques ; certains néphrologues ont d'ailleurs pris l'habitude de remettre aux malades une liste polycopiée des médications analgésiques contenant de la phénacétine.



Les corps simples responsables sont essentiellement la phénacétine et son métabolite le paracétamol, mais peut être aussi, comme nous l'avons vu, l'aspirine et les salicylés, la caféine et la codéine.

La quantité quotidienne d'analgésiques absorbés est toujours supérieure à un gramme et la durée d'exposition de plusieurs années, à telle enseigne que les doses totales consommées par les malades porteurs d'une néphropathie évidente sont en général de l'ordre de plusieurs kilogrammes ! Il est à signaler qu'on retrouve quelquefois chez ces malades un autre type d'intoxication, en particulier par l'alcool.

#### - Motifs de l'utilisation des analgésiques :

Les uns sont d'ordre thérapeutique et c'est en rhumatologie que l'on rencontre le plus grand nombre de cas de nécroses papillaires de cette origine. Il s'agit en effet de malades traités, souvent pendant de nombreuses années, par des associations médicamenteuses contenant à des degrés divers de l'aspirine, de la phénacétine, du paracétamol ou de la caféine, administrés le plus fréquemment pour une polyarthrite rhumatoïde (50) mais aussi parfois pour une spondylarthrite ankylosante ou pour diverses algies chroniques d'origine rhumatismale.

Les autres relèvent d'une véritable toxicomanie chez des malades se plaignant d'algies chroniques les plus variées évoluant depuis de nombreuses années : céphalées de toutes sortes, migraines, sensation de "tête pleine", algies dentaires, recherche de l'effet euphorisant de la phénacétine ou d'un effet stimulant pour la mise en train au réveil (effet "pick me up"), dans la journée ("coup de fouet") ou à l'inverse pour lutter contre l'insomnie (!), ... etc.

D'autre part particulièrement dans certains pays étrangers, on retrouve une notion de toxicomanie d'ordre professionnel chez des sujets de sexe masculin exerçant un travail de précision (horlogers, ...).

#### - Sexe et terrain :

Mise à part la notion de toxicomanie professionnelle chez l'homme, l'intoxication est nettement plus fréquente chez la femme ; en outre, elle débute généralement plus tôt chez celle-ci (20-30 ans) que chez l'homme (40 ans). Le terrain est aussi très particulier ; très souvent on retrouve à titre de facteurs prédisposants, une instabilité psychique, une psychose ou une névrose,



avec une fréquence également plus élevée chez la femme.

L'abus d'analgésiques est d'ailleurs souvent minimisé ou nié par les malades. Ces différents éléments font penser que l'on se trouve en présence d'une véritable toxicomanie, d'ailleurs confirmée par la difficulté du sevrage et la fréquence des rechutes.

#### - Eléments d'orientation :

. Certains signes cliniques déjà évoqués (céphalées, ulcère peptique, anémie) doivent faire soupçonner l'abus d'analgésiques et la possibilité de nécrose papillaire qui doit mener à l'examen radiographique.

#### - Céphalées :

. Nous avons vu qu'elles peuvent être l'origine de toxicomanies. Mais il faut souligner que l'intoxication par la phénacétine entraîne, de son côté, des céphalées souvent très importantes qui, par un véritable cercle vicieux, conduisent le malade à augmenter les doses d'analgésiques. La plupart du temps les céphalées disparaissent dès l'arrêt de l'intoxication : c'est là un argument diagnostique essentiel.

#### - Ulcère peptique typique (ou simplement gastrite ou troubles dyspeptiques) :

C'est un trait clinique saillant de l'abus d'analgésiques. Ces troubles gastriques peuvent être contemporains de l'abus d'analgésiques mais souvent ils ne surviennent qu'après un certain délai (environ deux ans) ; ils précèdent fréquemment de plusieurs années les signes d'atteinte rénale. Ils sont généralement résistants au traitement médical et peuvent conduire à la gastrectomie, en particulier à la suite d'hémorragies gastro-duodénales irréductibles. On sait que les salicylés peuvent provoquer des érosions gastro-intestinales aiguës, alors que la phénacétine seule n'irrite pas la muqueuse gastrique ; or nous avons vu qu'ils étaient fréquemment associés dans les analgésiques. Il y a donc une relation possible entre la prise prolongée de salicylés contenus dans les analgésiques, la présence d'ulcère peptique chronique et l'absence de réponse au traitement médical sans un arrêt de l'intoxication, mais elle ne permet pas d'expliquer la survenue des lésions rénales.



### - Anémie :

. C'est une autre caractéristique de l'intoxication par les analgésiques. Il s'agit ici d'une anémie inexpliquée et rebelle, habituellement plus importante que celle qui est entraînée par l'azotémie, qu'elle précède souvent. Un argument diagnostique indirect est fourni par la correction des troubles hématologiques après l'arrêt de l'intoxication médicamenteuse ; les auteurs suédois ont montré que les signes d'hémolyse disparaissaient les premiers, suivis de la réparation de l'anémie puis de l'amélioration progressive de la fonction rénale.

Sa pathogénie est discutée et est probablement non univoque. La phénacétine a une action méthémoglobinisante et sulfhémoglobinisante et on sait qu'elle donne des anémies de type hémolytique avec réticulose élevée ; d'autre part les salicylés peuvent provoquer des hémorragies gastro-duodénales diffuses avec anémie ferriprive. Comme autres facteurs possibles mais très rares on peut citer la malabsorption de vitamine B<sub>12</sub> ou d'acide folique mise en évidence chez certains malades, la dépression de la moëlle osseuse et la pancytopenie observée chez d'autres au cours d'un abus d'aspirine ou de mélanges analgésiques à base d'aspirine et de phénacétine. L'anémie de l'intoxication par les analgésiques peut résulter d'un seul de ces facteurs ou de la conjugaison de plusieurs d'entre eux.

. Nous ne reviendrons pas sur les signes cliniques propres de la nécrose papillaire qui ont été décrits précédemment ; nous rappellerons seulement la fréquence, dans l'abus d'analgésiques, des formes latentes qui sont l'occasion d'un retard de diagnostic en l'absence de la notion d'une toxicomanie. Les symptômes mentionnés ci-dessus, bien que déjà révélateurs d'une intoxication marquée, doivent permettre d'arriver au diagnostic avant la survenue de la nécrose papillaire.

Nous ne parlerons pas dans cette étude du tableau de la "Néphrite Interstitielle Chronique" par abus d'analgésiques qui, conséquence ou manifestation parallèle de la nécrose papillaire, déborde du cadre de notre sujet.

### - En résumé :

Il paraît souhaitable d'une part de limiter l'usage des analgésiques aux cas indispensables et de respecter une posologie raisonnable, d'autre part de subordonner la délivrance de ces produits à la prescription d'une ordonnance médicale comme cela se pratique déjà dans plusieurs pays.



## NECROSE PAPILLAIRE ET DIABETE

. La nécrose papillaire rénale du diabétique est habituellement tenue pour un accident évolutif sévère de la pyélonéphrite si fréquente chez de tels malades. Elle implique un pronostic réservé ; quelquefois rapidement fatale, elle est alors une découverte d'autopsie.

Elle se rencontre principalement au cours de diabètes évoluant depuis plusieurs années, souvent mal équilibrés avec de nombreuses complications dégénératives ; elle peut également survenir sur des diabètes patents mais reconnus depuis peu.

On admet généralement une origine infectieuse à la nécrose papillaire rénale du diabétique ; il faut toutefois exclure de ce cadre la destruction des extrémités papillaires par formation d'abcès au cours d'une pyélite purulente. Ce serait l'état diabétique qui donnerait à une infection primitivement banale ce caractère nécrosant : la pauvreté de l'irrigation papillaire, accrue par les lésions vasculaires du diabète et les modifications préalables du tissu interstitiel, serait le facteur prédisposant. On peut comparer ce type d'accident évolutif à la gangrène des extrémités des membres.

Il est intéressant de rapporter qu'un certain nombre de manifestations pathologiques, considérées jusqu'à présent comme des complications du diabète, peuvent apparaître avant la mise en évidence de toute perturbation du métabolisme des hydrates de carbone. Ces manifestations rétinienues, cutanées, neurologiques, vasculaires et rénales (dont la nécrose papillaire) doivent désormais être considérées, non comme des complications, mais comme faisant partie de la maladie diabétique, au même titre que les perturbations du métabolisme des hydrates de carbone dont le premier signe peut être une anomalie de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée (17-48).



D'autre part, bien qu'elles paraissent très rares, des formes latentes de nécrose papillaire ont été observées au cours du diabète (35) et il n'est pas interdit de penser que le diabète puisse conduire à la survenue d'une nécrose papillaire avant l'apparition de toute infection, laquelle ne surviendrait alors qu'à titre de complication.

Il faut signaler enfin que la découverte d'une hyperglycémie, chez un sujet atteint de nécrose papillaire, ne signifie pas obligatoirement qu'il s'agisse d'un diabète ; elle n'exclut pas la possibilité d'une autre étiologie, en particulier un abus d'analgésiques.

FENNELY et LASKER (20) rapportent en effet un cas d'atteinte rénale aiguë associée à une hyperglycémie temporaire avec cétose après une intoxication par l'acéto-phénidine. HARROW (33) a également observé une hyperglycémie temporaire sans diabète dans un cas semblable.



## NECROSE PAPILLAIRE ET DREPANOCYTOSE

---

La nécrose papillaire serait ici le stade évolutif ultime d'une intense congestion papillaire, secondaire aux perturbations hémodynamiques engendrées par la circulation d'hématies anormales dans les capillaires rénaux.

Nous avons vu précédemment qu'à l'état physiologique, chez un sujet indemne de toute manifestation pathologique, la papille rénale était à la limite de l'hypoxie parce que d'une part la circulation dans les vasa recta est lente du fait de l'hyperviscosité sanguine qui croît de la base à l'extrémité de la papille et que d'autre part, l'hématocrite est particulièrement bas.

Par ailleurs l'expérimentation a établi que les hématies dans la drépanocytose sont particulièrement sensibles aux milieux pauvres en oxygène et prennent une forme allongée ou "en faucille", d'autre part, PERILLIE et EPS-TEIN (66) ont montré que l'on obtenait, "in vitro" une falciformation accrue si l'on plaçait des hématies contenant de l'hémoglobine S dans des solutions salées hypertoniques. Or ces conditions de falciformation sont toutes deux réalisées à l'extrémité de la papille.

Il est en effet admis aujourd'hui que le système multiplicateur à contre-courant de la médullaire, responsable de la concentration des urines, produit un accroissement graduel de l'osmolarité et une baisse de la tension en oxygène de la base de la pyramide à l'extrémité de la papille.

WELLS observa en outre que la falciformation entraînait une stase considérable (77).

Il paraît donc vraisemblable que l'intense falciformation, qui se produit, entraîne par un véritable cercle vicieux, un accroissement de la



viscosité du sang papillaire, une stase de plus en plus importante avec diminution de l'oxygénation papillaire et enfin un blocage des vaisseaux droits irrigant la pointe de la papille par des agrégats de cellules falciformes, phénomène qui serait responsable de l'ischémie locale puis de la nécrose tissulaire (33).

Des arguments indirects viennent à l'appui de cette hypothèse :

Dans la drépanocytose, la nécrose demeure localisée à la seule papille et ne s'étend pas aux portions adjacentes de la pyramide comme on peut l'observer dans les nécroses papillaires d'autres origines.

Les altérations rénales demeurent stationnaires et ne s'aggravent pas, à l'opposé de ce qui se produit dans le diabète ou la néphropathie des analgésiques. Cette particularité s'explique par le fait que, lorsqu'un certain nombre de vasa recta a été bloqué, l'établissement d'un gradient osmotique par le système multiplicateur à contre-courant ne peut plus se produire. Ceci a pour conséquences d'entraîner d'une part une hyposthénurie et d'autre part de prévenir toute falciformation ultérieure. En effet, celle-ci ne peut survenir que si l'augmentation de l'osmolarité médullaire se situe à un niveau supérieur à celle du plasma.

Malheureusement certains faits expérimentaux vont à l'encontre de cette séduisante hypothèse et notamment des conclusions des travaux de PERILLIE et EPSTEIN.

C'est ainsi que les études de HATCH, CULBERTSON et DIGGS (36) montrent qu'il ne se produit aucun accroissement de la falciformation si l'osmolarité est inférieure à 600 mOsm/kg, mais que l'on obtient une augmentation maximale de la falciformation si l'osmolarité est portée de 600 à 1000 mOsm/kg.

Or les malades homozygotes SS sont rarement capables de concentrer leurs urines au dessus de 600 mOsm/kg, voire même au dessus de 500 mOsm/kg après l'âge de 7 ans et d'autre part la différence d'osmolarité entre l'urine finale et le tissu interstitiel médullaire est négligeable sauf au cours d'une diurèse aqueuse.



Il apparaît donc que les concentrations hypertoniques nécessaires pour augmenter la falciformation sont rarement atteintes in vivo.

Bien que l'altération vasculaire joue indéniablement, dans la néphropathie de la drépanocytose, un rôle important et croissant avec l'âge, elle ne semble pas expliquer de façon satisfaisante le défaut de concentration rénale qui est présent presque dès la naissance, souvent sans altérations vasculaires d'accompagnement manifestes.

oOo



## CONCLUSION SUR LE CAS PRESENTE DANS CETTE ETUDE

Il est difficile de conclure ! La nécrose papillaire présentée par notre malade a été une découverte d'urographie intra-veineuse pratiquée pour des lombalgies et une polyuro - polydipsie dont la cause n'apparaissait pas évidente.

Mis à part le cas particulier de l'intoxication par les analgésiques que nous ne sommes pas en mesure d'éliminer formellement, le seul facteur prédisposant décelé chez notre patient et pouvant être rattaché aux étiologies actuellement connue de la nécrose papillaire, est un trouble de la glycorégulation retrouvé dans le sens diabétique, d'ailleurs des plus discrets.

La nécrose papillaire peut-elle donc survenir de façon primitive ? La question mérite d'autant plus d'être posée que cette affection reste relativement rare en regard de la fréquence de ses diverses étiologies et l'on peut se demander si un facteur individuel favorisant n'est pas nécessaire à sa constitution.



Vu, le Président de Thèse :

Pr H. PEQUIGNOT

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE



## BIBLIOGRAPHIE

---

- 1 - ANDRIOLE (V. T. ), EPSTEIN (F. H. )

Prévention. of pyelonephritis by water diuresis : evidence for the role of medullary hypertonicity in prompting renal infection  
J. Clin. Invest. (1965), 44, 73-79

- 2 - BAKER (S. B. )

The blood supply of the renal papilla  
Brit. J. Urol. (1959), 31, 53

- 3 - BELLMAN (S. ), FRANCK (H. A. ), LAMBERT (P. B. ), ROY (A. J. )

Studies of collateral vascular responses : I - Effects of selective occlusions of major trunks within an extensively anastomosing arterial system.  
Angiology (1959), 10, 214

- 4 - BESWICK (I. P. ), SCHATZKI (P. F. )

Experimental renal papillary necrosis  
A. M. A. Arch. Path. (1960), 69, 735

- 5 - BITTAR (E. E. ), MISANIK (L. )

Renal necrotizing papillitis  
Amer. J. Med. (1963), 34, 82

- 6 - BLACK (D. A. K. )

Renal rete mirabile  
Lancet (1965), 2, 1141-1152

- 7 - BORLAND (V. G. ), JACKSON (C. M. )

Effects of fat-free diet on structure of kidney of rats  
Arch. Path. (1931), 11, 687-708

- 8 - BROWN (A. K. ), PELL-ILDERTON (R. )

Phenacetin and the kidney  
Lancet (1964), 2, 121-123



- 9 - BURRY (A. F. ), DE JERSEY (P. ), WEEDON (P. )

Med. J. Aust. (1966), i, 873

- 10 - CHERNEY (I. ), BRAUDE (A. I. )

Depression of phagocytosis by solutes in concentration found in the kidney and urine.

J. Clin. Invest. (1962), 41, 1945-1953

- 11 - CLAUSEN (E. )

Acta Med. Scand. (1962), 172-419

- 12 - CLAUSEN (E. )

Lancet (1964), ii; 123

- 13 - COLLARD (M. ), COLLETTE (J. M. ), DOSSOGNE (M. )

La nécrose papillaire du rein

J. Belge Radiol. (1966), 49, n°1, 34-40 .

- 14 - CROIZAT (P. ), TRAEGER (J. ), VIALA (J. J. )

L'infection urinaire chez le diabétique

In Le Rein des diabétiques (1961), Paris, Masson et Cie, Ed. p. 55

- 15 - DAWBORN (J. K. ), FAIRLEY (K. F. ), KINCAID-SMITH (P. ), KING (W. E. )

The association of peptic ulceration, chronic renal disease and analgesic abuse.

The Quaterly Journal of Medecine (1966), Vol. 35; n°137, p. 69

- 16 - EDMONSON (H. A. ), MARTIN (H. E. ), EVANS (N. )

Necrosis of renal papillae and acute pyelonephritis in diabetes mellitus  
Archives of International Medecine (1947), 79, 148-175

- 17 - ELLENBERG (M. )

Diabetic complications without manifest diabetes : complications as presenting clinical symptoms.

J. A. M. A. (1963), vol. 183, n°11, 926-930

- 18 - FAIRLEY (K. F. ), KINCAID-SMITH (P. )

Renal papillary necrosis with a normal pyelogram.

Brit. Med. J. (1968), 1, 156

- 19 - FEDOROFF (S. ), DOERR (J. )

Effect of human blood serum on tissue cultures : a natural cytotoxic system in human blood serum

J. Nat. Cancer Inst. (1961), 29, 331



### III

20 - FENNELLY (J. J. ), LASKER (N. )

Acute renal failure following aceto-phenidin ingestion  
J. Med. Soc. New Jersey (1964), 61, 115-117

21 - FREEDMAN (L. R. ), BEESSON (P. B. )

Experimental pyelonephritis : IV - Observations on infections resulting from direct inoculation of bacteria in different zones of the kidney.  
Yale J. Biol. Med. (1958), 30, 406-414

22 - FRIEDREICH (N. Von).

Ueber nekrose der Nierenpapillen bei Hydronephrose  
Virchows Arch. Path. Anat. (1877), 69, 308

23 - FUWA (M. ) and WAUGH (D. )

Experimental renal papillary necrosis production by venous stasis and by toxic amines.  
Fed. Proc. (1967), 26, I p.517, (n°1453)

24 - GEWURZ (H. ), CLARK (D.S. ), FINSTAD (J. ), KELLY (W.D. ), VARCO (R. L. ), GOOD (R. A. ), GABRIELSEN (A. E. )

Role of the complement system in graft rejections in experimental animals and man.  
Ann. N. Y. Acad. Sci. (1966), 129, 673

25 - GILMAN (A. )

Analgesic nephrotoxicity : a pharmacological analysis  
Editorial de Amer. J. Med. (1964), 36, 167-173

26 - GRIMLUND (K. )

phénacétin and renal damage at a swedish factory  
Acta Med. Scand. suppl. (1963), 405

27 - GULLBRING (B. ), LJUNGQVIST (A. ), RICHARDSON (J. )

Studies on the pathogenesis of serum-induced renal papillary necrosis in the rat : II - The effect of heating human serum and the localisation of human protein in the affected kidney  
Lab. Invest. (1966), Vol. 15, II, n°9, p.1486

28 - GUNTHER (G. W. )

Die Papillennekrose der Niere bei Diabetes mellitus  
Münschner Med. Wochenschrift (1937), 84, 1695-1699



## 29 - GUNTHER (G. W. )

Die Mark und Papillen nekrose der Niere : Pyelonephritis  
und Diabetes  
Zeitschrift f. Urol. (1948), 41, 310-344

30 - HAMBURGER (J. ), RICHET (G. ), CROSNIER (J. ), ANTOINE (B. )  
DUCROT (H. ), FUNCK-BRENTANO (J. L. ), MERY (J. P. ), MONTERA (H. de)

Nécrose médullaire rénale  
IN Nephrologie (1966), p.1695-1708, Paris, Ed. Med. Flammarion  
Ed.

## 31 - HARROW (B. R. )

Early forms of renal papillary necrosis  
Amer. J. Roentgenolo. (1965), 95, 335-343

## 32 - HARROW (B. R. )

Nephropathy of diabetes with emphasis on papillary necrosis  
Postgrad Med. (1965), 37, A<sub>63</sub> - A<sub>69</sub>

## 33 - HARROW (B. R. )

Renal papillary necrosis : critique of pathogenesis  
The Journal of Urology (1967), vol. 97, n°2, p.203

## 34 - HARROW (B. R. ), SLOANE (J. A. )

Compression and nephrographic effects during intra-venous  
urography.  
Med. Times (1963), 91, 1203-1211

## 35 - HARROW (B. R. ), SLOANE (J. A. ), LIEBMAN (N. C. )

Renal papillary necrosis and analgesics : roentgen differentiation from sponge kidney and other disease.  
J. A. M. A. (1963), 184, 445-452

## 36 - HARROW (B. R. ), SLOANE (J. A. ), LIEBMAN (N. C. )

Roentgenologic demonstration of renal papillary necrosis in sickle-cell  
trait.  
New England J. Med. (1963), 268, 969-976

## 37 - HATCH (F. E. ), CULBERTSON (J. W. ), DIGGS (L. W. )

Nature of the renal concentrating defect in sickle-cell disease  
Journal of Clinical Investigation (1967), vol. 46, n°3, p.336

## 38 - HILL (G. S. )

Experimental pyelonephritis : a microangiographic and histologic  
study of cortical vascular changes  
Bull. Hopkins Hosp. (1966), vol. 119, p.79



## 39 - HILL (G. S. )

Experimental pyelonephritis : compensatory vascular alterations  
and their relation to the developpement of papillary necrosis.  
Bulletin of the Johns Hopkins Hospital (1966), vol. 119, p.100

## 40 - KALMAISON (G. M. ), GUZE (L. B. )

Rôle of protoplasts in pathogenesis of pyelonephritis  
J. A. M. A. (1964), 190, 1107-1109

## 41 - KINCAID-SMITH (P. )

Pathogenesis of renal lesion associated with the abuse of analgesics  
Lancet, (1967), vol. 1, n°7495 - p. 859

## 42 - KLAVINS (J. V. ), PATRICK (R. L. ); KROE (D. J. )

Experimental renal papillary necrosis  
Fed. Proc. (1963), 22, I. 549

## 43 - KRISKER (D. M. )

Brit. Med. J. (1967), 2, 615

## 44 KROE (D. J. ), KLAVINS (J. V. )

Renal and extra renal lesions induced by heterologous serum :  
sequence of changes following administration of human serum to rats.  
Arch. Path. (Chicago), (1965), 80, 345

## 45 - LAGERGREN (G. ), LJUNGQVIST (A. )

The intra renal arterial pattern in papillary necrosis : a  
micro-angiographic and histologic study.  
Amer. J. Path. (1962), 41, 633

## 46 - LAGERGREN (C. ), LJUNGQVIST (A. )

The intra-renal arterial pattern in chronic pyelonephritis :  
a micro-angiographic and histologic study  
Virchow Arch. Path. Anat. (1962), 335, 584

## 47 - LANGLEY (J. N. )

The course of the blood of the renal artery  
J. Physiol. (1925), 60, 411

## 48 - LARCAN (A. ), HURIET (C. ), POLY (J. M. )

Manifestations degeneratives multiples de type diabétique en  
l'absence de perturbations hydro carbonées majeures.  
Presse Med. (1966), Tome 73, n°40, p. 2279



## 49 - LARSEN (K. ), MOLLER (C. E. )

Renal lesion caused by abuse of phenacetin  
Acta Med. Scand. (1959), 164, 53

## 50 - LAWSON (A. A. M. ), MACLEAN (N. )

Ann. Rheum. Dis. (1966), 25, 441

## 51 - LEE (J. C. ), FRENCH (S. W. ); WIZGIRD (J. P. ), HOPPER (J. Jr.).

Early morphologic changes in serum-induced renal papillary necrosis. Light and electron microscopic studies.  
Lab. Invest. (1967), Vol. 17, n°4, p. 458

## 52 - LEVADITI (C. )

Experimentelle Untersuchungen über die Nekrose der Nierenpapille.  
Arch. Int. Pharmacodyn. (1901); 8, 45-63

## 53 - LEWIS (W. ), BLUEMLE (Jr. ), and GOLDBERG (M. )

Mechanism of papillary necrosis in nephropathy of analgesic abuse.  
Clin. Res. (1967), vol. 15, p. 351

## 54 - LINDENEG (O. ), FISCHER (S. ), PEDERSEN (J. ), NISSEN (N. I. )

Necrosis of the renal papillae and prolonged abuse of phenacetin  
Acta Med. Scand. (1959), 165-321

## 55 - LINDVALL (N. )

Renal papillary necrosis : a roentgenographic study of 155 cases.  
Acta Radiol. (Stockholm), (1950), suppl. 192

## 56 - LJUNGQVIST (A. ), RICHARDSON (J. )

Studies on the pathogenesis of serum-induced renal papillary necrosis in the rat : I - Stereomicroangiographic and histologic examination of the renal lesion in non-heparinized and heparinized animals and in animals given diuretic drugs  
Laboratory Investigation (1966), vol. 15, II, n°8, p. 1395

## 57 - LJUNGQVIST (A. ), OSVALDO-DECIMA (L. ), RICHARDSON (J. )

Studies on the pathogenesis of serum-induced renal papillary necrosis in the rat : III - The early morphologic changes studies by light and electron microscopy.  
Lab. Invest. (1967), vol. 17, n°4, P. 447

## 58 - MANDELL (E. E. ), POPPER (H. )

Experimental medullary necrosis of the kidney : a morphologic and functional study.  
A. M. A. Arch. Path. (1951), 52, 1



- 59 - MASSHOFF (W. ), HOLLMAN (G. )  
 Die interstitielle Nephritis  
 Internist. (Berlin), (1962), 3, 629
- 60 - MIESCHER (P. ), SCHNYDER (U. ), KRECH (U. )  
 Zur Pathogenese der interstitiellen Nephritis bei Abusus  
 Phenacetin haltiger Analgetica.  
 Schweiz. Med. Wschr. (1958), 88 - 432
- 61 - MUIRHEAD (E. E. ), VANATTA (J. ), GROLLMAN (A. )  
 Papillary necrosis of the kidney : clinical and experimental correlation.  
 J. A. M. A. (1950), 142, 627-631
- 62 - NORDENFELT (O. ), RINGERTZ (N. )  
 Phenacetin takers dead with renal failure (27 men and 3 women)  
 Acta Med. Scand. (1961), 170, 385
- 63 - OLAFSSON (O. ), GUDMUNDSSON (K. R. ), BREKKAN (A. )  
 Migraine, gastritis and renal papillary necrosis : a syndrom in  
 chronic non-obstructive pyelonephritis  
 Acta Medica Scandinavica (1966), vol. 179, n°1, 121
- 64 - OPIT (J. L. ), PROUDMAN (W. D. ), BONNIN (N. J. )  
 Renal papillary necrosis  
 Brit. J. Surg. (1963), 50, 375-381
- 65 - PATRICK (R. L. ), KROE (D. J. ), KLAVINS (J. V. )  
 Renal papillary necrosis induced by heterologous serum  
 Arch. Path. (Chicago), (1964), 78, 108
- 66 - PERILLIE (P. E. ), EPSTEIN (F. H. )  
 Sickling phenomenon produced by hypertonic solutions :  
 a possible explanation for the hyposthenuria of sickleemia  
 J. Clin. Invest. (1963), 42, 570
- 67 - PLAKKE (A. K. ), PFEIFFER (E. W. )  
 Blood vessels of the mammalian renal medulla  
 Science (1964), 146, 1683-1685
- 68 - PRESCOTT (L. F. )  
 Effects of acetylsalicylic acid, phenacetin, paracetamol and  
 caffeine on renal tubular epithelium  
 Lancet (1965), II, 91



## 69 - PRESCOTT (L. F.)

Analgesic abuse and renal disease in North-East Scotland  
Lancet (1966), II, 1143

## 70 - REHNS (J.)

D'une nécrose typique de la papille rénale déterminée par la tétra-  
hydroquinoléine et certains de ses dérivés.

Arch. Int. Pharmacodyn. (1901), 8, 199-205

## 71 - REUBI (F.)

Nephrologie clinique (1961), Paris, Masson et Cie ed.

## 72 - SANERKIN (N. G.)

Brit. J. Urol. (1966), 38, 361

## 73 - SCHREINER (G. E.)

The nephrotoxicity of analgesic abuse.

Ann. Intern. Med. (1962), 57, 1047-1052

## 74 - SHEEHAN (H. L.), DAVIS (J. C.)

Experimental hydronephrosis

Arch. Path. (1959), 68, 185-225

## 75 - SPUHLER (O.), ZOLLINGER (H. U.)

Die chronisch. Interstitielle Nephritis

Z. Klin. Med. (1953), 151, 1

## 76 - TAMAKI (H. T.), WHITMAN (M. A.)

Hemorrhagic papillary necrosis of the kidney

J. A. M. A. (1952), 150, 1304-1306

## 77 - WELLS (R. E.)

New Engl. J. Med. (1964), 270, 832

## 78 - WHITE (J.), MORI-VHAVEZ (P.)

Acute necrotizing renal papillitis experimentally produced  
in rats by mono-N-methylaniline

J. Nat Cancer Inst. (1952), 12, 777-787

## 79 - WIZGIRD (J. P.), FRENCH (S. W.), COULSON (W.)

Pathogenesis of serum induced papillary necrosis

Archives of Pathology (1965), 79, 57

## 80 - YOUNG (J. V.), HAYDON (G. B.), GRAY (C. P.), HECKER (S. P.), LEE (P. R.)

Nephropathy associated with the use of analgesic medications.

Ann. Intern. Med. (1965), 62, 727-737





